# MORPHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN DER NEBENNIEREN FETALER UND NEUGEBORENER RATTEN NACH GLUCOCORTICOID–GABEN AN DAS GRAVIDE MUTTERTIER

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES


vorgelegt von

**Klaus Lemmen**

und

**Wolfgang Maurer**



Saarbrücken

1974

Aus dem Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes
(Direktor: Professor Dr. med. G. DHOM)
und der Abteilung für experimentelle Pathologie
der Firma Dr. Karl Thomae GmbH.
(Leiter: Professor Dr. med. H. UEBERBERG)

---

# MORPHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN DER NEBENNIEREN FETALER UND NEUGEBORENER RATTEN NACH GLUCOCORTICOID-GABEN AN DAS GRAVIDE MUTTERTIER

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1974

vorgelegt

von

Klaus Lemmen

geb. am 19.7.1949 in Völklingen/Saar

und

Wolfgang Maurer

geb. am 21.12.1948 in Scheidt/Saar

Dekan: Professor Dr. med. G.A. JUTZLER

Referenten: Professor Dr. med. H. SEELIGER

Professor Dr. med. K. H. BOOZ

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung wurde am 28.6.1974 durchgeführt

Inhaltsverzeichnis


| | | Seite |
|---|---|---|
| 1. | Einleitung | 1 |
| 2. | Material und Methoden | 2 |
| | 2.1. Glucocorticoide | 2 |
| | 2.2. Versuchstiere | 2 |
| | 2.3. Versuchsanordnung | 3 |
| | 2.4 Statistik | 8 |
| 3. | Ergebnisse | 10 |
| | 3.1. Allgemeines | 10 |
| | 3.2. Gewichtsentwicklung | 11 |
| | 3.2.1. Muttertiere | 11 |
| | 3.2.2. Fetale und infantile Ratten | 12 |
| | 3.2.2.1. Körpergewicht | 12 |
| | 3.2.2.2. Nebennierengewicht | 14 |
| | 3.2.2.3. Korrelation Körpergewicht - Nebennierengewicht | 19 |
| | 3.2.3. Korrelation Muttertier zu fetaler bzw. infantiler Ratte | 19 |
| | 3.3. Histologie | 20 |
| | 3.4. Histometrie | 24 |
| | 3.4.1. Kernzahl/konstante Fläche | 24 |
| | 3.4.2. Kerndurchmesser | 27 |
| | 3.5. Histochemie | 30 |
| | 3.6. Tabellen | 32 |

| | | Seite |
|---|---|---|
| 4. | Diskussion | 56 |
| 5. | Zusammenfassung | 79 |
| 6. | Verzeichnis des Schrifttums | 82 |
| 7. | Danksagungen | 96 |
| 8. | Lebensläufe | 97 |

## Register der Abkürzungen

| | |
|---|---|
| ACTH | = Adrenocorticotropes Hormon |
| Cortco = CS | = Corticosteron - Gruppe |
| Corti = C | = Cortison - Gruppe |
| CRF | = Corticotropin - Releasing Factor |
| Dexa = D | = Dexamethason - Gruppe |
| Grav.-Tag | = Graviditäts-Tag |
| HVL | = Hypophysenvorderlappen |
| KGW | = Körpergewicht in g |
| Kontr = K | = Kontroll - Gruppe |
| NNL | = Gewicht der linken Nebenniere in mg |
| NNM | = Nebennierenmark |
| NNR | = im Textteil: Nebennierenrinde<br>im Tabellenteil: Gewicht der rechten Nebenniere in mg |

## 1. Einleitung

Die Endokrinologie der Fetal- und Perinatalzeit ist ein Forschungsgebiet, das in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewann.

In diesem Zusammenhang wurde die Entwicklung des fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierensystems intensiv untersucht und man fand schon bald einen Zusammenhang mit dem mütterlichen Organismus. Ausserdem stellte sich heraus, daß die Gabe von Glucocorticoiden eine geeignete Methode zur Klärung der steuernden Regelmechanismen ist. Es wurden daher graviden Laboratoriumstieren Glucocorticoide verabreicht: Innerhalb unserer Arbeitsgruppe beobachtete man nach Gaben von Cortison, Corticosteron und Dexamethason an gravide Ratten bei der Körper- und Nebennierengewichtsentwicklung der neugeborenen Jungtiere zunächst eine Wachstumshemmung und dann im Verlauf der zweiten Lebenswoche eine überschiessende Gewichtszunahme. Dies wurde als "Rebound-Effekt" gedeutet (SEELIGER et al. 1970, OTT 1971, SEELIGER 1971).

In der vorliegenden Arbeit werden bei gleichen Versuchsbedingungen mit der gleichen Dosierung (Versuchsreihe A) und einer zehnfach höheren Dosierung (Versuchsreihe B) die Veränderungen vor allem der fetalen, aber auch der postnatalen Rattennebennieren nach Glucocorticoid-Gaben an das gravide Muttertier morphologisch untersucht. Bisher liegen zu dieser Fragestellung nur Einzelbefunde vor: JONES et al. (1953) bestimmten den Cholesteringehalt der fetalen Nebenniere am 21. Graviditätstag, SKEBELSKAYA (1968) untersuchte am 22. Graviditätstag Gewicht und Ascorbinsäurekonzentration der fetalen Nebenniere sowie den ACTH-Gehalt der fetalen Hypophyse.

## 2. Material und Methoden

Der experimentelle Teil der Untersuchungen wurde vom 16.7.70 - 28.9.70 in der Abteilung für experimentelle Pathologie (Leiter: Prof. Dr. H. Ueberberg) der Firma Dr. Karl Thomae, Biberach/ Riss, durchgeführt.

2.1. An Glucocorticoiden standen uns zur Verfügung:
Corticosteron der Firma Organon (Charge 081621)
Dexamethason der Firma Organon (Charge WE 269/2.69)
Cortison der Firma Schering (Charge 08984)

2.2. Als Versuchstiere verwendeten wir 195 weibliche Ratten des Stammes "FW-49/Biberach-SPF". Ihr Körpergewicht schwankte zu Versuchsbeginn zwischen 170 und 210 g. Die Tiere wurden in einer vollklimatisierten Zelle (konstante Temperatur 20° C ± 0,5° C, konstante Luftfeuchtigkeit 55-60%) bei einem jeweils zwölfstündigen Hell-Dunkel-Rhythmus (Helligkeitsperiode von 7.00 - 19.00 Uhr, Beleuchtungsstärke 300 Lux) einzeln gehalten (Makrolonkäfige mit Holzgranulateinstreu). Futter (Altromin-R "fortified" der Firma Altrogge, 491 Lage (Lippe)) und Wasser (aus Makrolon-Trinkflaschen) standen ad libitum zur Verfügung.

### 2.3.1. Verpaarung

Die Weibchen wurden über Nacht (16.45 - 7.00 Uhr) im Verhältnis 2:1 mit fertilen Männchen des gleichen Stammes verpaart. Waren in den am folgenden Morgen (7.00 - 7.45 Uhr) gewonnenen Vaginalabstrichen Spermien nachweisbar, so galt dieser Tag als 1. Trächtigkeitstag.

2.3.2. Versuchsgruppen

Wir führten zwei Versuchsreihen durch, in denen jeweils ab dem 12. Graviditätstag Glucocorticoide appliziert wurden. Sie unterschieden sich im wesentlichen durch Glucocorticoid-Dosierung und Untersuchungszeitpunkte:

Versuchsreihe A (siehe Abb. 1 )

96 trächtige Weibchen wurden auf vier Kollektive zufällig verteilt:

1. Cortison (24 Tiere)
2. Corticosteron (24 Tiere)
3. Dexamethason (24 Tiere)
4. Kontrolle (24 Tiere)

Innerhalb jedes Kollektivs wurden am 18.,19.,20. und 21. Graviditätstag je eine Gruppe (6 Tiere) getötet.
Zur Dosierung siehe Tab. 1 .

Versuchsreihe B (siehe Abb. 1 )

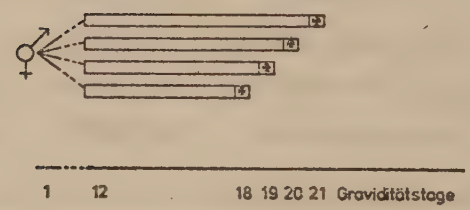
Hierbei verwendeten wir die zehnfache Corticoid-Dosis wie bei Versuchsreihe A, ausserdem untersuchten wir auch die postnatale Entwicklung der spontan geborenen Jungtiere. 99 trächtige Weibchen wurden auf drei Kollektive zufällig verteilt:

1. Corticosteron (33 Tiere)
2. Dexamethason (34 Tiere)
3. Kontrolle (32 Tiere)

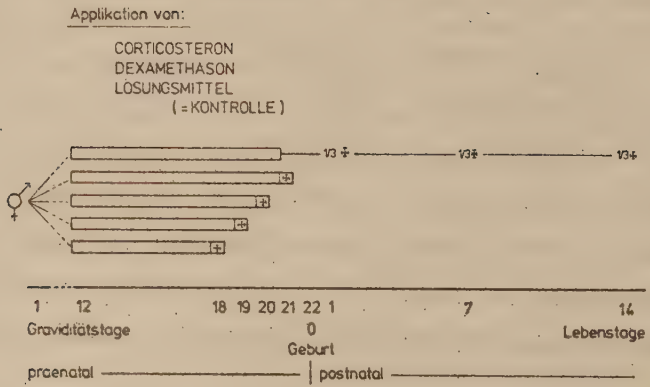
Innerhalb jedes Kollektivs wurden am 18.,19.,20. und 21. Graviditätstag je eine Gruppe (6 Tiere) getötet. Den restlichen Weibchen injizierten wir auch noch am Morgen des 22. Graviditätstages die halbe Corticoid-Tagesdosis, liessen sie spontan gebären und

Abb. 1 : Erläuterungen zur Versuchsanordnung

Versuchsreihe A




Versuchsreihe B



Versuchsreihe A

| SUBSTANZ | Tagesdosis (mg/Tier) | ERLÄUTERUNGEN |
|---|---|---|
| Cortison | 1,500 | 2 x tägl. 0,750 mg (gelöst in 0,2 ml Äthanol abs., 1:10 verdünnt mit physiol.NaCl-Lsg.) |
| Corticosteron | 1,500 | 2 x tägl. 0,750 mg (gelöst in 0,1 ml Äthanol abs., 1:10 verdünnt mit physiol. NaCl-Lsg.) |
| Dexamethason | 0,002 | 2 x tägl. 0,001 mg (gelöst in 0,1 ml Äthanol abs., 1:10 verdünnt mit physiol. NaCl-Lsg.) |
| Kontrolle | 0,000 | 2 x tägl. 0,1 ml Äthanol abs. (1:10 verdünnt mit physiol. NaCl-Lsg.) |

Versuchsreihe B

| SUBSTANZ | Tagesdosis (mg/Tier) | ERLÄUTERUNGEN |
|---|---|---|
| Corticosteron | 15,000 | 2 x tägl. 7,500 mg (gelöst in 0,5 ml Äthanol abs., 1:10 verdünnt mit physiol. NaCl-Lsg.) |
| Dexamethason | 0,020 | 2 x tägl. 0,010 mg (gelöst in 0,5 ml Äthanol abs., 1:10 verdünnt mit physiol. NaCl-Lsg.) |
| Kontrolle | 0,000 | 2 x tägl. 0,5 ml Äthanol abs. (1:10 verdünnt mit physiol. NaCl-Lsg.) |

Tab. 1 Dosierung

töteten jeweils ein Drittel des Wurfs am 1.,7. und 14.Lebenstag. Gleichzeitig mit dem letzten Drittel wurde auch das Muttertier getötet. Zur Dosierung siehe Tab. 1.

2.3.3. Applikation und Gewichtskontrolle

Vom 12. Trächtigkeitstag an wurde den Tieren morgens (7.45 - 8.45 Uhr) und nachmittags (15.45 - 16.45 Uhr) das Glucocorticoid, bzw. Lösungsmittel injiziert. Die letzte Applikation fand am Tötungstag bzw. bei der postnatalen Untersuchung am 22. Trächtigkeitstag, morgens statt. Wir injizierten subcutan auf der Dorsalseite, abwechselnd im thorakalen, lumbalen und sakralen Bereich, jeweils links und rechts von der Wirbelsäule.

Gewichtskontrollen fanden statt am 1. und 7. Tag post conceptionem jeweils um 15.30 Uhr, vom 12. Trächtigkeitstag an bis zum Tötungstag täglich morgens (7.45 - 8.45 Uhr) vor der Injektion.

2.3.4. Aufarbeitung des Tiermaterials

Wir töteten die trächtige Ratte durch Dekapitation und gewannen die Feten mittels Schnittentbindung. Nach Inspektion des Wurfs (Anzahl von Lebend- und Totgeborenen, Mazerationen, Resorptionen) bestimmten wir das Körpergewicht der Feten, die keine makroskopisch sichtbaren Mißbildungen aufwiesen, und dekapitierten sie. Die infantilen Ratten der postnatalen Untersuchung wogen und dekapitierten wir ebenfalls.

Zur Präparation der Nebennieren benutzten wir bei den Feten und infantilen Ratten ein Zeiss-Stereomikroskop (lo-fache Vergrösserung). Um einen Gewichtsverlust durch Austrocknen möglichst auszuschliessen, wurden alle Nebennieren sofort nach der Präparation gewogen (Wägegenauigkeit $\pm$ 0,005 mg).

2.3.5. Aufarbeitung der Nebennieren

1. Zur histochemischen Untersuchung verwendeten wir innerhalb der praenatalen Gruppen von zwei Muttertieren und drei Foeten jeweils eine Nebenniere. Am Gefrierschnitt wurde die Aktivität der 3-ß-ol-Steroiddehydrogenase bestimmt nach der Methode von H. LEVY et al. (1959) in folgender Modifikation:

Lösung A Tris-HCl-Puffer (pH 7,6) 3,0 ml
NAD 3,0 mg
Nicotinamid 2,0 mg
TNBT (4,5 mg/ml) 0,2 ml
(4,5 mg TNBT in 0,25 ml DMF lösen und 0,75 ml aqua dest. zugeben)

Lösung B Dehydroepiandrosteron (Sigma)
(1,0 mg in 0,5 ml Aceton lösen)

Beide Lösungen zusammengeben, gut mischen, pH auf 7,5 einstellen, die Schnitte bei 37° C 50 Min. inkubieren, kurz aqua dest., ca. 10 Min. Baker's Formol, 3x aqua dest., Glyceringelatine.

2. Von drei Foeten jeder Gruppe wurde jeweils eine Nebenniere in Neutralformalin (10%) fixiert, die Gefrierschnitte zur Lipoiddarstellung mit Sudanschwarz B gefärbt.

3. Die restlichen Nebennieren wurden etwa 2 Stunden in Bouin'scher Lösung fixiert, dann in Paraplast eingebettet. Die 5 µ dicken, nach Goldner gefärbten Schnitte beurteilten wir histologisch.

4. Die Schnitte der fetalen und infantilen Ratten werteten wir histometrisch aus. Hierzu wurde mit einem LEITZ-Photomikroskop bei 80-facher Vergrößerung photographiert und anschliessend bis zu einem endgültigen Abbildungsmaßstab von 800 : 1 nachvergrößert. An diesen Photogrammen bestimmten wir:

4.1. Die Zellkernzahl/konstante Fläche in der zona glomerulosa und in mittleren Abschnitten der zona fasciculata. Als konstante Flächeneinheit wurde ein rechteckiger Raster der Kantenlänge 2x4 cm benutzt. Wir zählten in beiden Zonen jeweils 60 Raster pro Gruppe aus, um eine Mindestzahl von 300 Kernen/Zone zu erhalten.

4.2. Den Zellkerndurchmesser in der zona glomerulosa und in mittleren Abschnitten der zona fasciculata. Hierzu verwendeten wir das Teilchengrößenzählgerät TGZ 3 der Firma ZEISS. Ausgemessen wurden in beiden Zonen jeweils 300 Zellkerne (PALKOVITS 1961).

## 2.4. Statistik

Das umfangreiche Zahlenmaterial wurde elektronisch verarbeitet. Die statistischen Berechnungen erfolgten auf dem Großcomputer IBM 360 sowie dem Tischcomputer IME 86 S. Zur biometrischen Auswertung standen Standardprogramme zur Verfügung.

Der statistische Vergleich von Mittelwerten wurde mit Hilfe des Rechenmodells der einfachen Varianzanalyse durchgeführt. Die Prüfung der Homogenität der Restvarianzen erfolgte dabei über den BARTLETT-Test. Problemspezifische Fragestellungen wurden durch eine orthogonale Zerlegung der Freiheitsgrade und Abweichungs-

quadrate zwischen den Behandlungsgruppen abzusichern versucht. In den Auswertungstabellen sind die sich nicht signifikant unterscheidenden Mittelwerte durch einen gemeinsamen Strich gekennzeichnet worden. Zusammenhänge zwischen quantitativen Merkmalen der gleichen Stichprobe lassen sich über die Rechenmodelle der Korrelations- und Regressionsrechnung beurteilen. Bei Regressionsproblemen wurde der Grad einer Abhängigkeit zwischen der Bezugsgröße (x) und der Zielgröße (y) in jedem Fall über einen polynomialen Ansatz geprüft. Lineare Abhängigkeiten sind mit Hilfe der linearen Kovarianzanalyse miteinander verglichen worden. Über die Parallelitätsprüfung bzw. die Identitätsprüfung wurde untersucht, ob sich die zu vergleichenden Regressionskoeffizienten bzw. die absoluten Glieder signifikant voneinander unterscheiden oder nicht.

Die Auswertung von Häufigkeitsziffern erfolgte mit Chi-Quadrat-Methoden.

Sämtliche statistischen Angaben gelten nur für die vorgegebenen Versuchsbedingungen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt in allen Fällen $p = 5\%$. Die Rechenverfahren für die einfache Varianzanalyse sowie für die Regressions- und Kovarianzanalyse werden beschrieben bei LINDER (1964), WEBER (1967), SNEDECOR (1967), SACHS (1969), BLISS (1970).

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Allgemeines

3.1.1. Die Trächtigkeit verlief ohne Komplikationen. Mit Beginn der Glucocorticoid-Applikation, dem 12. Trächtigkeitstage, fiel bei den Ratten der Versuchsreihe B das Körpergewicht deutlich ab. Es stieg jedoch nach ein bis zwei Tagen wieder auf die Werte der Kontrollen an.

3.1.2. Die Fetogenese verlief normal, wie wir an den bei den Schnittentbindungen gewonnenen Feten feststellen konnten: Die Anzahl der Feten pro Wurf zeigte keine Unterschiede zwischen Kontroll- und Glucocorticoid-Kollektiven. Resorptionen, mazerierte oder tote Feten waren in allen Gruppen nur vereinzelt zu beobachten, Mißbildungen traten nur bei drei Feten auf (situs inversus, Agenesie des Enddarms, Hydronephrose). Wir untersuchten insgesamt innerhalb der Versuchsreihe A 1168 Feten, innerhalb der Versuchsreihe B vom 18. - 21. Graviditätstag 955 Feten (siehe Tab. 2 ).

3.1.3. Die Geburt fand spontan und ohne Komplikationen am 22. Graviditätstag statt (ein nicht verwendetes Muttertier warf erst am 23. Graviditätstag). Die Würfe zeigten weder Totgeburten noch Besonderheiten. Wir erhielten insgesamt 330 neugeborene Ratten (siehe Tab. 3 ).

3.1.4. Die Aufzucht der Jungtiere verlief ohne Besonderheiten, Spontantodesfälle traten während des Beobachtungsraumes nicht auf.

## 3.2. Gewichtsentwicklung

### 3.2.1. Muttertiere

(Beschreibende Statistik Tab. 4-6)

#### 3.2.1.1. Körpergewichte

Versuchsreihe A: Es sind keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und mit Glucocorticoiden behandelten Tieren zu beobachten.

Versuchsreihe B: Ab dem 20. Graviditäts-Tag zeigen sich bis zur Geburt signifikante Differenzen: die Dexamethasongruppen haben das geringste Körpergewicht, die Corticosterontiere sind zwar signifikant schwerer, erreichen aber nicht das Körpergewicht der Kontrollratten. 14 Tage nach der Geburt sind keine signifikanten Unterschiede mehr zu beobachten.

#### 3.2.1.2. Nebennierengewichte

Versuchsreihe A: Im Vergleich mit den Nebennieren der Kontrollgruppen zeigen sich keine signifikanten Differenzen.

Versuchsreihe B: Während der Gravidität sind die Nebennierengewichte der Corticosteron- und Dexamethasongruppen in gleichem Maße erniedrigt gegenüber den Kontrollgruppen. Nach der Geburt fallen die Nebennierengewichte der Kontrolltiere ab, die Nebennierengewichte der während der Gravidität mit Glucocorticoiden behandelten Ratten steigen an: die am 14. Tag nach der Geburt gewonnenen Werte zeigen, dass sich die Nebennierengewichte der Corticosteron- und Dexamethasongruppen denen der Kontrollen nähern, sie sind jedoch noch signifikant niedriger als diese (Tab. 6).

3.2.2. Fetale und infantile Ratten

(Beschreibende Statistik Tab. 7-9 )

3.2.2.1. Körpergewichte

In beiden Versuchsreihen sind erst ab dem 20. Graviditätstag signifikante Unterschiede festzustellen:

Bei der Versuchsreihe A haben nur die mit Corticosteron behandelten Feten ein gegenüber den Kontroll-, Cortison- und Dexamethason-Gruppen geringeres Körpergewicht (Abb. 2 ).

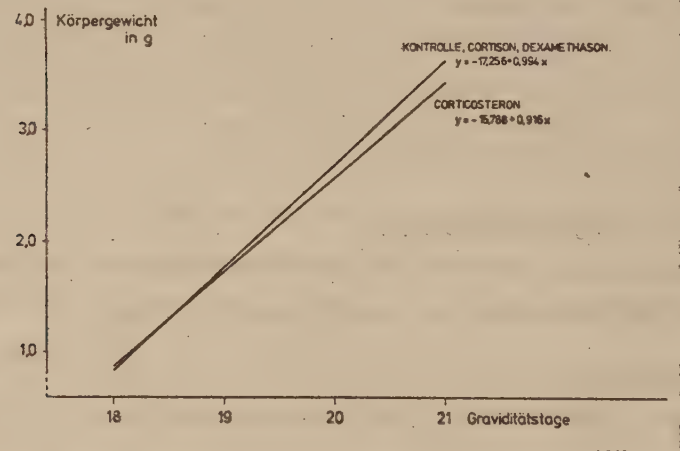



Abb. 2 Körpergewichte, Versuchsreihe A

Bei der Versuchsreihe B bewirken Corticosteron und Dexamethason praenatal ein im Vergleich zu den Kontrollfeten geringeres Körpergewicht (Abb. 3 ).

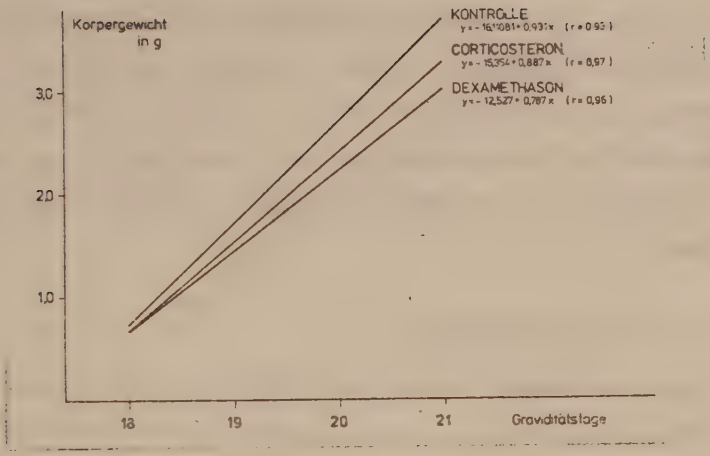



Abb. 3 Körpergewichte, Versuchsreihe B, praenatal

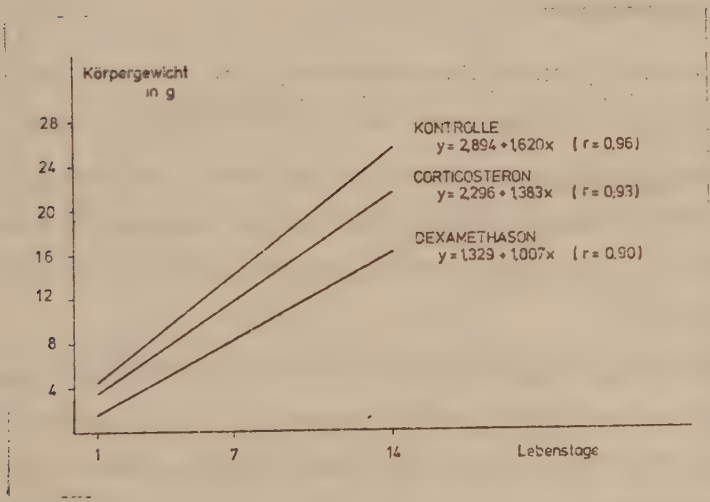



Abb. 4 Körpergewichte, Versuchsreihe B, postnatal

Postnatal zeigen die Jungtiere, deren Muttertieren während der Trächtigkeit Dexamethason appliziert wurde, das im Vergleich zu den Kontrollen niedrigste Körpergewicht. Die Werte der mit Corticosteron behandelten Jungtiere lassen sich zwischen die der anderen Gruppen einordnen (Abb. 4 ). Das Wachstum (Zunahme des Gewichts in Abhängigkeit vom Alter, dargestellt als Steigung der Kurven) der Dexamethason-Gruppen verläuft signifikant langsamer.

3.2.2.2. Nebennierengewichte

Als allgemeine Aussage ergibt sich: Unabhängig von Corticoidgabe, -dosis und Untersuchungszeitpunkt ist die linke Nebenniere signifikant schwerer als die rechte. Die Glucocorticoide wirken auf beide Nebennieren gleichartig (Tab. 7-9 ). In den graphischen Darstellungen sind jeweils die Gewichte der linken Nebenniere abgebildet (Abb. 5-7 ).

Signifikante Glucocorticoid-Einflüsse sind schon zu Anfang des Untersuchungszeitraums, dem 18. Graviditätstag, zu sehen:

Die Versuchsreihe A zeigt ein im Vergleich zur Kontrolle niedrigeres Nebennierengewicht nur bei den mit Cortison behandelten Tieren (Abb. 5 ). Das Nebennierenwachstum ist bei allen Gruppen das gleiche.

Bei der Versuchsreihe B weisen die Feten der Dexamethason-Gruppen die geringsten Nebennierengewichte auf, eine mittlere Verminderung zeigen die Corticosteron-Gruppen (Abb. 6 ). Das Nebennierenwachstum ist nach Gabe beider Corticoide signifikant verlangsamt.

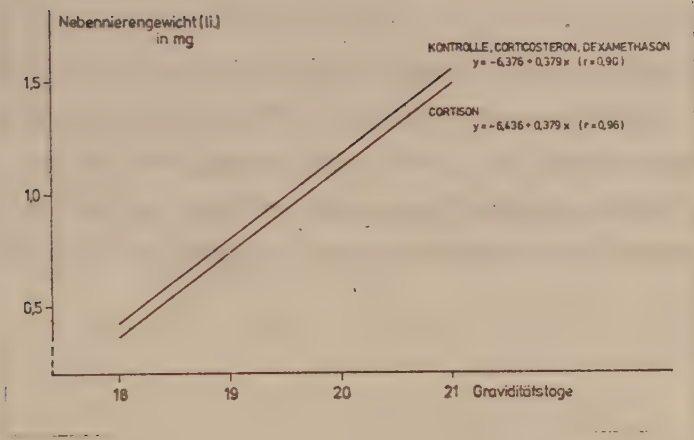



Abb. 5 Nebennierengewichte li, Versuchsreihe A

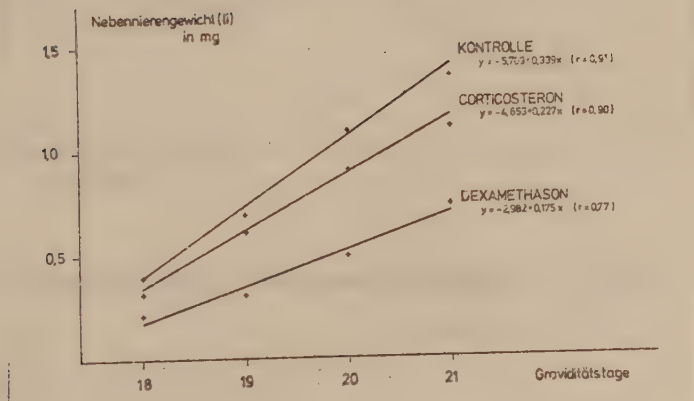



Abb. 6 Nebennierengewichte li, Versuchsreihe B praenatal

Postnatal finden wir nach Dexamethasonapplikation während der Fetalzeit das im Vergleich mit den Kontrollwerten geringste Nebennierengewicht, die Nebennierengewichte der mit Corticosteron behandelten Gruppen lassen sich zwischen die Kontroll- und Dexamethasonwerte einordnen. Eine Verlangsamung des Nebennierenwachstums ist nur bei den Dexamethason-Gruppen zu finden. Die Nebennieren der Corticosteron-Gruppen wachsen postnatal auf niedrigem Niveau genauso schnell wie die der Kontrolltiere.

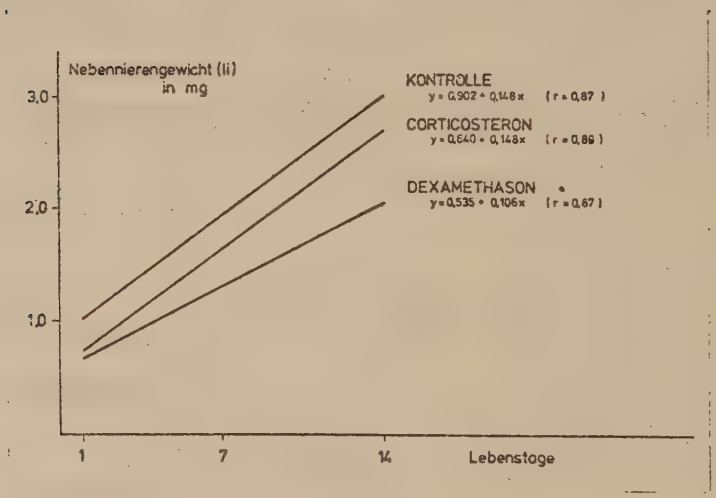



Abb. 7 Nebennierengewichte li, Versuchsreihe B postnatal

Man kann die Nebennierengewichtsentwicklung anhand von polynomialen Regressionskurven im Zusammenhang prae- und postnatal betrachten:

Die vorliegenden Polynome bestehen aus experimentell gefundenen und aus berechneten Werten. Da in der Postnatalzeit nur drei experimentell ermittelte Werte (1.,7. und 14. Lebenstag) vorliegen, ist eine Auswertung der Kurven nur im fetalen und unmittelbar perinatalen Bereich zulässig.

Das Nebennierengewicht der Kontrollen nimmt ab dem 20. Graviditätstag langsamer zu, fällt zum Geburtszeitpunkt ab und steigt erst wieder ab der zweiten Hälfte der ersten Lebenswoche an. Einen ähnlichen Verlauf, nur auf signifikant niedrigerem Niveau, zeigen die Nebennierengewichte der Corticosteron-Gruppen. Die Nebennieren der mit Dexamethason behandelten Feten nehmen dagegen zwar geringer, aber stetig an Gewicht zu, zeigen um den Zeitpunkt der Geburt herum keine Gewichtsabnahme und wachsen postnatal signifikant langsamer weiter. (Abb. 8).

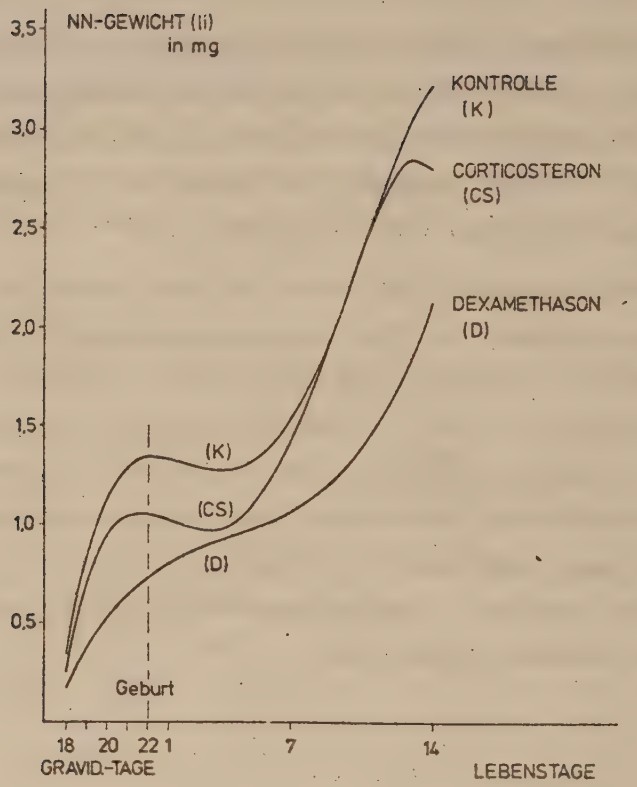



Abb. 8 Nebennierengewichte, Versuchsreihe B

prae- und postnatal

Kontrolle

$$y = 133{,}3609 \pm_4 20{,}2173\, x - 1{,}1194\, x^2 + 0{,}0270\, x^3 - 0{,}0002\, x^4$$

Corticosteron

$$y = 151{,}9212 \pm_4 23{,}7136\, x - 1{,}3569\, x^2 + 0{,}0339\, x^3 - 0{,}0003\, x^4$$

Dexamethason

$$y = 15{,}7987 + 1{,}8481\, x - 0{,}0692\, x^2 + 0{,}0009\, x^3$$

3.2.2.3. Korrelation Körpergewicht - Nebennierengewicht

Zur Frage der Beziehung zwischen Körper- und Nebennierengewicht lässt sich anhand der linearen Korrelationskoeffizienten Folgendes aussagen:

Praenatal sind in beiden Versuchsreihen Körper- und Nebennierengewicht weitgehend unabhängig voneinander (Tab. 10 ). Es ist deshalb nicht möglich, von einer Größe auf die andere zu schließen.

Postnatal lässt sich bei allen Gruppen eine mittlere positive lineare Korrelation zwischen beiden Parametern nachweisen (Tab. 11 ). Dieses statistische Ergebnis bedeutet: in der Regel hat z.B. ein Tier mit hohem Körpergewicht auch ein hohes Nebennierengewicht und umgekehrt. Dieser Zusammenhang zeigt sich umso stärker ausgeprägt, je älter die Tiere sind.

3.2.3. Korrelation Muttertier zu fetaler bzw. infantiler Ratte

Um zu klären, ob sich von der Gewichtsentwicklung her etwas über den Zusammenhang zwischen Fet bzw. Jungtier und Muttertier aussagen lässt, untersuchten wir die Beziehungen von

1. mütterlichem Körpergewicht zu fetalem bzw. infantilem Körpergewicht
2. mütterlichem Körpergewicht zu fetalem bzw. infantilem Nebennierengewicht
3. mütterlichem Nebennierengewicht zu fetalem bzw. infantilem Nebennierengewicht

Die Anzahl der Feten pro Wurf = Wurfzahl braucht bei dieser Berechnung nicht berücksichtigt zu werden. Durch die Erfassung aller Einzelfeten bzw. -jungtiere können Abweichungen, die sich aus Schwankungen der Wurfzahl ergeben, sofort erkannt werden.

Aus der Größe der jeweiligen linearen Korrelationskoeffizienten (Tabellen können im Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes, 665 Homburg/Saar, eingesehen werden) ergibt sich:

In beiden Versuchsserien zeigen sich praktisch keine linearen Korrelationen zwischen den untersuchten mütterlichen und den fetalen bzw. infantilen Parametern. Das heisst: fetales bzw. infantiles Körper- und Nebennierengewicht entwickeln sich unter den gegebenen Versuchsbedingungen weitgehend unabhängig vom mütterlichen Körper- und Nebennierengewicht.

## 3.3. Histologie

### 3.3.1. Muttertiere

Bei den Kontrolltieren zeigt sich vom 18. - 21. Gravid.-Tag das normale Bild der Nebenniere einer graviden Ratte: die Rinde ist deutlich in zona glomerulosa, fasciculata und reticularis gegliedert. Die zona glomerulosa ist schmal (2-4 Zellagen), die offenbar verbreiterte zona fasciculata zeigt Zellen mit feingranulärem Zytoplasma. Normale und vereinzelt auch pathologische Mitosen sind in beiden Zonen zu beobachten.

Bei den glucocorticoid-beeinflussten Nebennieren der Versuchsreihe A ist im Vergleich zu den Kontrollen zu allen Untersuchungszeitpunkten eine breitere zona glomerulosa (meist sechs und mehr Zel-

lagen) zu beobachten, die zona fasciculata weist scharf begrenzte Zellen mit hellem, grob-vakuolärem Zytoplasma auf.

Die Nebennieren der Glucocorticoid-Gruppen der Versuchsreihe B zeigen prinzipiell die gleichen Befunde, allerdings sind diese wesentlich deutlicher; Dexamethason bewirkt wiederum die stärksten Veränderungen: die zona glomerulosa ist verbreitert (sechs und mehr Zellagen), in der zona fasciculata ist teils herdförmig, teils diffus die Säulenstruktur kaum noch erkennbar, die Zellen sind deutlich voneinander abgegrenzt, sie besitzen ein grob-vakuoläres Zytoplasma. Weiterhin sind Zellen mit Kernverlust und verwaschenem Zytoplasma, sowie lipoid-beladene Makrophagen zu beobachten. Man findet in beiden Zonen sowohl normale als auch vereinzelt pathologische Mitosen.

### 3.3.2. Fetale Ratten

Allgemein lässt sich zunächst sagen, dass die Organgröße entsprechend der Gewichtsentwicklung täglich erheblich zunimmt.

Die Nebennierenrinde der Kontrollen besteht am 18. Grav.-Tag noch aus einheitlich großen zytoplasmareichen Zellen; zona glomerulosa und zona fasciculata sind nicht voneinander abgrenzbar. Es finden sich reichlich Blutbildungszellen, Markkomplexe wachsen ein. Vom 19. Gravid.-Tag an lässt sich eine zunächst noch ungleichmäßige Zonierung in eine äussere kleinzellige, kerndichte und eine innere zytoplasmareichere Zellschicht beobachten. Diese Zonierung wird gegen Ende der Gravidität hin immer deutlicher. Man kann in der äusseren Schicht weniger glomeruläre Strukturen als eher an einzelnen Stellen bogenförmig verlaufende Zellreihen im Sinne einer zona "arcuata" beobachten. Die Rindenzellen sind trotz ihrer Größen-

unterschiede in beiden Schichten polygonal, die Zytoplasmagrenzen unscharf. Die Kerne zeigen ein wechselndes Aussehen, meist sind sie länglich, unregelmäßig gekerbt, plump oval und selten gleichmäßig rund. In einem hellen Kernsaft finden sich unregelmäßige, grobschollige Chromatinverdichtungen, unter denen sich ein oder mehrere Nucleolen abgrenzen lassen. Mitosen sind in beiden Zonen der Nebennierenrinde sehr reichlich nachweisbar. Dabei fallen immer wieder pathologische Mitosen auf: man kann unregelmäßige Verklumpungen des Chromatins, plumpe oder zipflige Absprengungen in der Prophase und der Metaphase, Ringfiguren und Triaster erkennen. Daneben kommen ganz bizarre Mitosefiguren mit ungleichmäßigen Konturen vor. (Abb. 9).

Bei den Glucocorticoid-Gruppen der Versuchsreihen A und B zeigen sich im Goldner-Präparat keine Unterschiede der Nebennierenentwicklung. Wir beobachten auch hier pathologische Mitosen; es scheint uns, als kämen sie häufiger vor als bei den Kontrollen, allerdings bleiben genaue quantitative Angaben einer geplanten weiteren Untersuchung vorbehalten.

Am 18. und 19. Gravid.-Tag sind die Ergebnisse der Fettfärbung bei den Kontrollgruppen praktisch negativ. Lediglich in mittleren Rindenabschnitten lassen sich in einzelnen Zellen staubförmig Lipoide nachweisen. Am 20. Gravid.-Tag zeigen sich deutlichere Befunde: in den Rindenzellen findet man vermehrt winzige Fett-Tröpfchen, die dicht gepackt im Zytoplasma liegen. Sie sind in den inneren Bezirken der zona fasciculata wesentlich stärker ausgeprägt als in der restlichen Rinde. Am 21. Grav.-Tag kommen in diesen inneren Anteilen der zona fasciculata auch mittelgroße Fett-Tropfen vor.

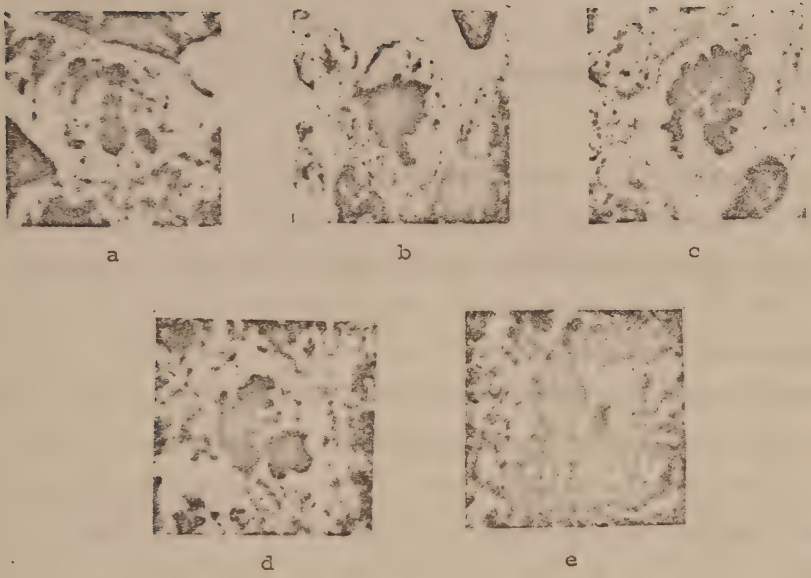



Abb. 9 Beispiele pathologischer Mitosen der Nebennierenrinde fetaler Ratten am 19. und 20. Tag der Gravidität (s. Text, S. 22)

a) Chromatinversprengungen

b) Verklumpungen des Chromatins

c) Verklumpungen mit Chromatinversprengungen

d) pathologische Doppelmitose

e) Triaster

Färbung: Goldner; Vergrößerung 1500-fach

Versuchsreihe A: In den Nebennierenrindenzellen der durch Cortison oder Corticosteron beeinflussten Feten finden sich im Vergleich zu den Kontrollen in geringem Maße weniger Lipoidtropfen, bei den Dexamethason-Gruppen lässt sich dies deutlicher beobachten.

Versuchsreihe B: Es finden sich wesentlich weniger Lipoidtropfen als bei den Kontrollen. Wiederum ist dies bei den Dexamethason-Gruppen stärker ausgeprägt als bei den Corticosteron-Gruppen.

### 3.3.3. Infantile Ratten

Am 1. Lebenstag ist die Nebennierenrinde deutlich in zwei Zonen gegliedert: man findet aussen eine breite kleinzellige, kerndichte, zytoplasmaarme zona glomerulosa. Sie lässt sich scharf gegen die zona fasciculata abgrenzen, die angedeutet eine Säulenstruktur erkennen lässt. Am 7. und 14. Lebenstag ist eine kräftige Größenzunahme des Organs und eine weitere Ausreifung der Zonen zu beobachten. Die Ausdifferenzierung der Nebennierenrinde geht mit einer Änderung des Kernbildes einher. Im Gegensatz zu den polygonalen Formen der Fetalzeit beobachten wir nun vorwiegend gleichmäßig runde oder ovale Kerne. Es zeigen sich wiederum pathologische Mitosen, für die das gleiche gilt, was im Abschnitt 3.3.2. gesagt wurde.

Wir finden keine Unterschiede zwischen Kontroll- und Glucocorticoid-Gruppen.

Eine Fettfärbung wurde nicht durchgeführt.

## 3.4. Histometrie

(Beschreibende Statistik: Tab. 12-25)

### 3.4.1. Kernzahl/konstante Fläche

Bei der Versuchsreihe A lässt sich ein Einfluss der Glucocorticoide auf diesen Parameter für die Zellgröße statistisch nur bei den mit Dexamethason behandelten fetalen Nebennieren zu einzelnen Untersuchungszeitpunkten nachweisen: in der zona glomerulosa sind die Kernzahlen/Fläche am 18. und 20. Gravid.-Tag gegenüber denen der Kontrollnebennieren signifikant erhöht. In der zona fasciculata zeigen sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen (Tab. 13,14).

Bei der Versuchsreihe B bewirkt die Glucocorticoid-Applikation eine Verkleinerung der Zellen (Zunahme der Kernzahl/Fläche). Einheitlich kann man dies bei den mit Dexamethason behandelten Nebennieren erkennen, der Effekt ist hier in beiden Zonen prae- und postnatal zu allen Untersuchungszeitpunkten ausgeprägt.

Nicht ganz so geschlossen reagieren die Nebennieren der Corticosteron-Gruppen: in der zona glomerulosa sind die Zellen im Vergleich zur Kontrolle am 19.,20. und 21. Gravid.-Tag kleiner; am 18. Gravid.-Tag und in der postnatalen Periode lassen sich keine signifikanten Differenzen zeigen. In der zona fasciculata sind die Zellen nur am 20. Gravid.-Tag und am 1. Lebenstag signifikant kleiner, zu allen anderen Untersuchungszeitpunkten unterscheidet sich die Kernzahl/Fläche nicht von der der Kontrollgruppen (Tab. 17,18, Abb.10,11).

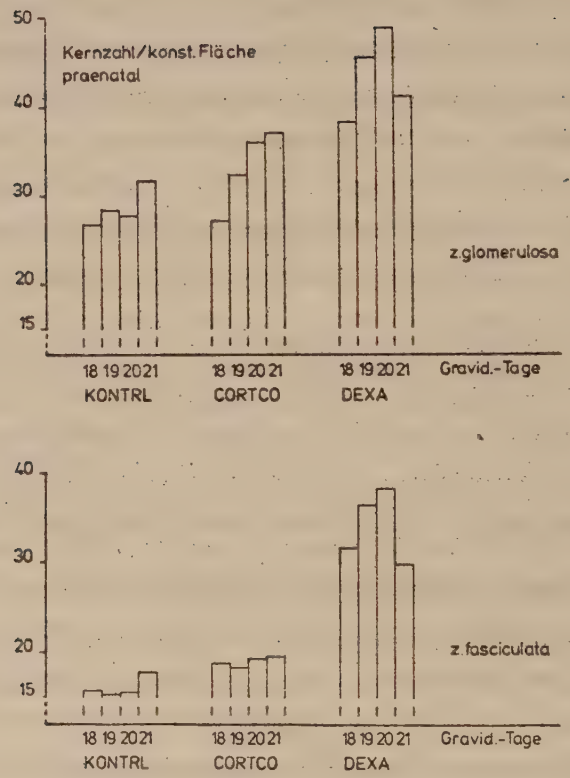



Abb. 10 Kernzahl/konstante Fläche praenatal

Versuchsreihe B

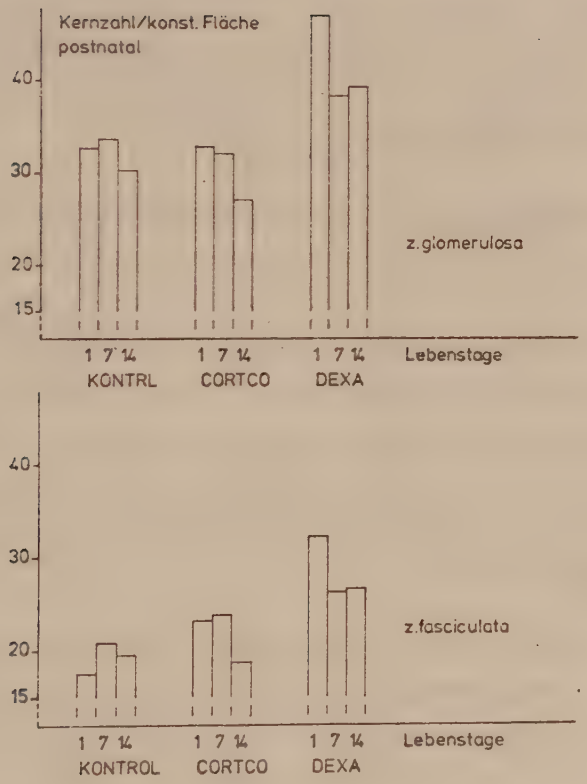



Abb. 11 Kernzahl/konstante Fläche postnatal

Versuchsreihe B

3.4.2. Kerndurchmesser

Versuchsreihe A: Auch hier sind die Corticoid-Einflüsse nur schwach ausgeprägt. Ein einheitlicher Befund lässt sich nur bei den mit Dexamethason behandelten fetalen Nebennieren zeigen: sie weisen vom 18. - 20. Gravid.-Tag in beiden Zonen im Vergleich mit der Kontrolle kleinere Kerndurchmesser auf. Die Wirkungen des Cortison und Corticosteron sind sehr unterschiedlich ausgeprägt (Tab. 19-21).

Versuchsreihe B: Die Dexamethason-Behandlung bewirkt eine Verkleinerung der Kerndurchmesser der Nebennierenrindenzellen. Dieses Ergebnis fanden wir in beiden Zonen zu fast allen Untersuchungszeitpunkten. Ausnahmen sind die Werte des 21. Gravid.-Tages (beide Zonen zeigen keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe) und des 7. Lebenstages (zona glomerulosa: keine signifikante Differenz zur Kontrollgruppe, zona fasciculata: Kerndurchmesser signifikant größer als bei den Kontrollgruppen).

Die mit Corticosteron behandelten Nebennieren zeigen in beiden untersuchten Zonen zu fast allen Beobachtungszeitpunkten signifikant grössere Kerndurchmesser als die der Kontrollnebennieren. Ausnahmen hiervon bilden die Werte des 18. Gravid.-Tages (zona glomerulosa: keine signifikante Differenz zur Kontrolle) und des 20. Gravid.-Tages (zona glomerulosa und fasciculata: kleinerer Zellkerndurchmesser als bei der Kontroll-Gruppe). (Tab. 22-25, Abb. 12,13).

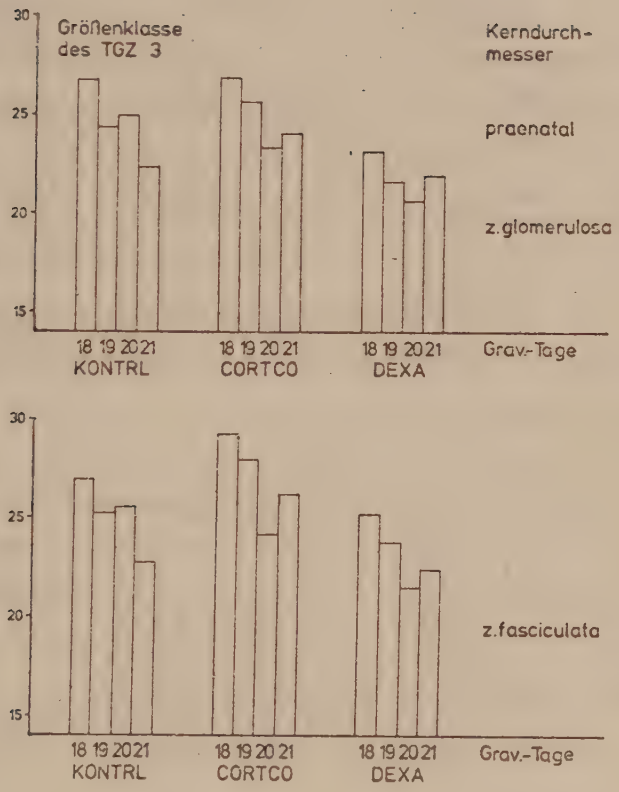



Abb. 12 Kerndurchmesser praenatal

Versuchsreihe B

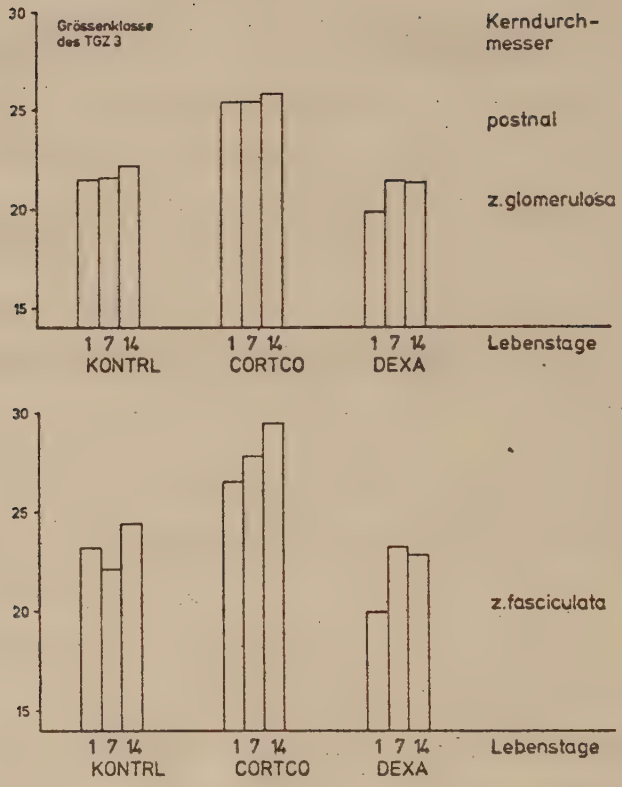



Abb. 13 Kerndurchmesser postnatal

Versuchsreihe B

3.5. Histochemische Darstellung der 3ß-ol-Dehydrogenase-Aktivität

3.5.1. Muttertiere

Versuchsreihe A: Es ist unabhängig vom Tötungszeitpunkt und Glucocorticoid-Gabe immer das gleiche Bild zu beobachten: die zona glomerulosa zeigt eine mäßige Enzymaktivität, die äussere zona fasciculata weist eine sehr starke Reaktion auf, die zum Mark hin abnimmt, jedoch in der inneren zona reticularis an der Mark-Rinden-Grenze wieder etwas stärker wird.

Versuchsreihe B: Die Kontrollnebennieren zeigen das gleiche Bild wie die der Versuchsreihe A.

Bei den mit Corticosteron behandelten Nebennieren ist zu allen Untersuchungszeitpunkten eine verbreiterte und stärker reagierende zona glomerulosa zu beobachten. Die zona fasciculata zeigt in den äusseren Anteilen eine gegenüber den Kontrollen mäßige Aktivitätserhöhung. Die innere zona fasciculata und die zona reticularis entsprechen denen der Kontrollnebennieren.

Auch die mit Dexamethason behandelten Nebennieren zeigen eine verbreiterte zona glomerulosa mit erhöhter Aktivität, eine mäßig stärker reagierende äussere zona fasciculata und eine den Kontrollen entsprechende innere zona fasciculata und zona reticularis.

3.5.2. Fetale Ratten

Versuchsreihe A: Wir finden keine Unterschiede zwischen Kontroll- und Glucocorticoid-behandelten Nebennieren. Sie zeigen alle das gleiche Bild:
Am 18. Grav.-Tag weist die etwa zwei bis drei Zellagen breite zona glomerulosa keine Enzymaktivität auf. Die zona fasciculata

reagiert ziemlich geschlossen mittelstark. Sie ist in ihren inneren Anteilen von nicht reagierenden Zellnestern durchsetzt (Markanteile?). Die Nebennieren des 19. Gravid.-Tages zeigen das gleiche Bild. Am 20. Gravid.-Tag weist die zona fasciculata in ihren äusseren Anteilen eine mäßige Aktivität auf, die nach innen zu ansteigt. Die marknahen Anteile reagieren am stärksten, sie sind immer noch von enzymfreien Zellnestern durchsetzt. Die Nebennieren des 21. Gravid.-Tages zeigen in der zona glomerulosa weiterhin keine Aktivität. Die zona fasciculata reagiert etwas stärker als an den vorausgegangenen Gravid.-Tagen, sie nähert sich immer mehr dem Bild der adulten Nebenniere.

Versuchsreihe B: Die Nebennieren der Kontrollgruppe zeigen das schon bei der Versuchsreihe A beschriebene Bild.

Bei den Nebennieren der durch Corticosteron beeinflussten Feten treten vereinzelt Differenzen zur Kontrollgruppe auf: am 19. Gravid.-Tag weisen zwei von drei Feten eine Aktivität in der zona glomerulosa auf. Eine im Vergleich zur Kontrolle stärkere Reaktion in den mittleren und inneren Anteilen der zona fasciculata finden wir am 19. Gravid.-Tag bei einem von drei, am 20. Gravid.-Tag bei allen drei und am 21. Gravid.-Tag bei einem von drei Feten.

Die Nebennieren der Dexamethason-Gruppen verhalten sich wie die der Kontrolltiere.

# TABELLENTEIL

Tab. 2

Tiermaterial - Versuchsreihe A, Versuchsreihe B (praenatal)

| Substanz | Versuchsreihe A<br>Feten / Muttertier am Graviditätstag | | | | Versuchsreihe B<br>Feten / Muttertier am Graviditätstag | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 18 | 19 | 20 | 21 | 18 | 19 | 20 | 21 |
| Kontrolle | 14 | 9 | 14 | 16 | 15 | 13 | 11 | 11 |
| | 14 | 11 | 16 | 11 | 15 | 9 | 14 | 13 |
| | 10 | 14 | 9 | 10 | 15 | 13 | 7 | 12 |
| | 11 | 12 | 15 | 14 | 15 | 17 | 10 | 15 |
| | 10 | 9 | 12 | 15 | 11 | 12 | 14 | 11 |
| | 11 | 13 | 6 | 13 | 13 | 13 | 16 | 14 |
| Cortison | 10 | 14 | 13 | 15 | | | | |
| | 13 | 13 | 13 | 12 | | | | |
| | 12 | 15 | 11 | 7 | | | | |
| | 14 | 14 | 14 | 14 | | | | |
| | 7 | 12 | 14 | 12 | | | | |
| | 9 | 13 | 10 | 12 | | | | |
| Cortico-steron | 16 | 14 | 13 | 13 | 12 | 16 | 11 | 8 |
| | 13 | 12 | 14 | 15 | 13 | 15 | 11 | 13 |
| | 12 | 16 | 12 | 12 | 17 | 16 | 14 | 12 |
| | 13 | 15 | 12 | 11 | 12 | 16 | 12 | 16 |
| | 11 | 12 | 11 | 14 | 15 | 13 | 9 | 13 |
| | 13 | 2 | 4 | 9 | 12 | 16 | 13 | 12 |
| Dexa-methason | 14 | 15 | 13 | 13 | 17 | 12 | 11 | 10 |
| | 14 | 15 | 14 | 12 | 15 | 15 | 12 | 7 |
| | 15 | 16 | 12 | 16 | 14 | 15 | 13 | 12 |
| | 14 | 8 | 14 | 11 | 11 | 14 | 14 | 11 |
| | 11 | 12 | 10 | 14 | 13 | 15 | 17 | 15 |
| | 6 | 7 | 9 | 12 | 14 | 14 | 9 | 14 |

Tab. 3

Tiermaterial - Versuchsreihe B (postnatal)

| Substanz | Anzahl der Neugeborenen pro Wurf gesamt | davon verwendet am Lebenstag 1 | 7 | 14 |
|---|---|---|---|---|
| Kontrolle | 14 | 4 | 5 | 5 |
| | 15 | 5 | 5 | 5 |
| | 12 | 5 | 3 | 4 |
| | 8 | 3 | 2 | 3 |
| | 12 | 4 | 4 | 4 |
| | 7 | 3 | 2 | 2 |
| | 10 | 4 | 3 | 3 |
| | 12 | 4 | 4 | 4 |
| | 14 | 5 | 4 | 5 |
| Cortico-steron | 14 | 4 | 5 | 5 |
| | 17 | 5 | 6 | 6 |
| | 13 | 5 | 4 | 4 |
| | 14 | 4 | 5 | 5 |
| | 11 | 4 | 3 | 4 |
| | 16 | 5 | 5 | 6 |
| | 15 | 5 | 5 | 5 |
| | 12 | 4 | 4 | 4 |
| | 11 | 4 | 3 | 4 |
| | 12 | 4 | 4 | 4 |
| Dexame-thason | 12 | 4 | 4 | 4 |
| | 10 | 4 | 3 | 3 |
| | 12 | 4 | 4 | 4 |
| | 8 | 5 | 3 | 0 |
| | 14 | 5 | 4 | 5 |
| | 13 | 5 | 4 | 4 |
| | 13 | 4 | 5 | 4 |
| | 9 | 3 | 3 | 3 |

Tab. 4

Beschreibende Statistik; Versuchsreihe A, Muttertiere

| | | 18. Grav.-Tag | | | 19. Grav.-Tag | | | 20. Grav.-Tag | | | 21. Grav.-Tag | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | KGW | NNL | NNR | KGW | NNL | NNR | KGW | NNL | NNR | KGW | NNL | NNR |
| Kontrolle | n | 5 | 5 | 5 | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 5 | 6 | 6 | 6 |
| | $\bar{x}$ | 300,8000 | 41,8720 | 37,9400 | 317,1667 | 42,2833 | 37,6533 | 337,2000 | 43,8920 | 38,6400 | 351,8333 | 38,0250 | 34,8833 |
| | s | 27,4354 | 6,4352 | 4,7342 | 16,7978 | 1,9901 | 2,8341 | 43,6601 | 7,4303 | 7,2750 | 24,6610 | 4,4233 | 5,5164 |
| Cortison | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 5 |
| | $\bar{x}$ | 294,3333 | 37,7633 | 34,9183 | 340,1667 | 42,6400 | 37,4367 | 324,0000 | 38,9183 | 34,3583 | 361,4000 | 41,7140 | 37,4280 |
| | s | 27,4640 | 3,0266 | 3,8116 | 25,7637 | 5,8885 | 7,4355 | 22,8035 | 2,8049 | 3,5533 | 14,7919 | 6,2320 | 4,8781 |
| Cortico-steron | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | $\bar{x}$ | 300,5000 | 43,5950 | 39,6350 | 315,8333 | 40,5667 | 35,5050 | 319,6667 | 38,8950 | 35,5017 | 345,0000 | 34,8330 | 31,8150 |
| | s | 14,3353 | 5,0453 | 2,8325 | 47,0124 | 5,8285 | 5,0678 | 33,0131 | 6,5827 | 4,7944 | 22,3248 | 3,0823 | 3,3296 |
| Dexa-methason | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | $\bar{x}$ | 305,0000 | 42,2783 | 39,9483 | 305,1667 | 36,6400 | 31,1817 | 332,5000 | 36,6933 | 34,0450 | 350,5000 | 37,6733 | 33,6433 |
| | s | 59,7428 | 5,1902 | 3,9207 | 19,2916 | 2,5785 | 4,2661 | 40,0936 | 9,5862 | 5,3647 | 31,0016 | 4,5920 | 2,9362 |

Tab. 5

Beschreibende Statistik: Versuchsreihe B, Muttertiere

| | | 18. Grav.-Tag | | | 19. Grav.-Tag | | | 20. Grav.-Tag | | | 21. Grav.-Tag | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | KGW | NNL | NNR | KGW | NNL | NNR | KGW | NNL | NNR | KGW | NNL | NNR |
| Kontrolle | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | $\bar{x}$ | 320,6667 | 46,6317 | 41,9867 | 330,5000 | 50,1867 | 45,2783 | 349,8333 | 46,1417 | 40,8733 | 358,5000 | 47,4267 | 42,3700 |
| | s | 17,5689 | 7,9238 | 7,4037 | 31,7411 | 5,6463 | 4,2636 | 39,9371 | 6,2061 | 7,2088 | 21,6956 | 2,7255 | 5,4272 |
| Cortico-steron | n | 6 | 6 | 6 | 7 | 7 | 7 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | $\bar{x}$ | 306,3333 | 28,2483 | 24,8833 | 339,5714 | 26,6571 | 24,2971 | 318,6667 | 26,1883 | 23,9517 | 310,5000 | 25,5500 | 22,9167 |
| | s | 17,4432 | 4,8488 | 4,7050 | 35,1561 | 7,6550 | 6,9513 | 22,4292 | 3,3153 | 3,6135 | 14,1103 | 3,0102 | 3,8370 |
| Dexa-methason | n | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 5 | 6 | 6 | 6 |
| | $\bar{x}$ | 282,8333 | 27,8183 | 24,0000 | 299,1667 | 25,0400 | 23,1867 | 278,8000 | 23,5360 | 22,4340 | 283,0000 | 24,8400 | 23,2633 |
| | s | 17,8260 | 3,2933 | 2,4045 | 23,5917 | 4,5300 | 5,3112 | 40,6596 | 5,9267 | 3,9273 | 19,4219 | 6,0078 | 5,6060 |

Tab. 6

Beschreibende Statistik: Versuchsreihe B, Muttertiere post partum

| | | 14. Tag post partum | | |
|---|---|---|---|---|
| | | KGW | NNL | NNR |
| Kontrolle | n | 9 | 9 | 9 |
| | $\bar{x}$ | 282,0000 | 42,4556 | 38,9633 |
| | s | 15,1280 | 3,4612 | 3,0697 |
| Cortico-steron | n | 10 | 10 | 10 |
| | $\bar{x}$ | 272,6000 | 34,7340 | 31,5000 |
| | s | 32,5276 | 5,0225 | 4,6254 |
| Dexa-methason | n | 8 | 8 | 8 |
| | $\bar{x}$ | 274,5000 | 36,0025 | 32,4000 |
| | s | 18,0238 | 5,8452 | 4,8490 |

Tab. 7

Beschreibende Statistik: Versuchsreihe A, fetale Ratten

| | | 18. Grav.-Tag | | | 19. Grav.-Tag | | | 20. Grav.-Tag | | | 21. Grav.-Tag | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | KGW | NNL | NNR | KGW | NNL | NNR | KGW | NNL | NNR | KGW | NNL | NNR |
| Kontrolle | n | 68 | 49 | 49 | 68 | 49 | 49 | 72 | 60 | 60 | 79 | 59 | 59 |
| | $\bar{x}$ | 0,81369 | 0,3780 | 0,3453 | 1,4854 | 0,7461 | 0,6806 | 2,4550 | 1,2565 | 1,1873 | 3,7434 | 1,4686 | 1,3069 |
| | s | 0,06870 | 0,10807 | 0,08843 | 0,12969 | 0,16215 | 0,61876 | 0,21128 | 0,16000 | 0,12965 | 0,38705 | 0,33375 | 0,22731 |
| Cortison | n | 64 | 51 | 51 | 81 | 63 | 63 | 75 | 55 | 55 | 71 | 46 | 46 |
| | $\bar{x}$ | 0,8129 | 0,3924 | 0,3612 | 1,4899 | 0,7138 | 0,6487 | 2,4241 | 1,1760 | 1,0718 | 3,7513 | 1,4409 | 1,3191 |
| | s | 0,07497 | 0,10904 | 0,09333 | 0,13072 | 0,14872 | 0,15630 | 0,17866 | 0,10825 | 0,13190 | 0,38150 | 0,25737 | 0,20751 |
| Cortico-steron | n | 78 | 58 | 58 | 71 | 63 | 63 | 54 | 53 | 53 | 74 | 58 | 58 |
| | $\bar{x}$ | 0,8438 | 0,4291 | 0,3757 | 1,4307 | 0,8284 | 0,7486 | 2,3561 | 1,1889 | 1,1123 | 3,5833 | 1,5174 | 1,3902 |
| | s | 0,06317 | 0,11153 | 0,11528 | 0,12458 | 0,18042 | 0,18698 | 0,23074 | 0,17942 | 0,05652 | 0,38577 | 0,27107 | 0,21833 |
| Dexa-methason | n | 73 | 62 | 62 | 72 | 56 | 56 | 72 | 57 | 57 | 78 | 56 | 56 |
| | $\bar{x}$ | 0,8498 | 0,3839 | 0,3374 | 1,4251 | 0,8221 | 0,7466 | 2,4525 | 1,2918 | 1,1286 | 3,8882 | 1,5802 | 1,3627 |
| | s | 0,07300 | 0,07092 | 0,05857 | 0,13487 | 0,16802 | 0,14453 | 0,23108 | 0,27423 | 0,19052 | 0,29336 | 0,25595 | 0,19373 |

Tab. 8

Beschreibende Statistik: Versuchsreihe B, fetale Ratten

| | | 18. Grav.-Tag | | | 19. Grav.-Tag | | | 20. Grav.-Tag | | | 21. Grav.-Tag | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | KGW | NNL | NNR | KGW | NNL | NNR | KGW | NNL | NNR | KGW | NNL | NNR |
| Kontrolle | n | 84 | 76 | 76 | 69 | 69 | 69 | 72 | 58 | 58 | 75 | 65 | 65 |
| | $\bar{x}$ | 0,80480 | 0,38605 | 0,34895 | 1,40546 | 0,68985 | 0,64058 | 2,28865 | 1,18517 | 1,10172 | 3,63432 | 1,35338 | 1,26123 |
| | s | 0,07092 | 0,07197 | 0,06542 | 0,33132 | 0,15277 | 0,15225 | 0,24156 | 0,18950 | 0,20998 | 0,38949 | 0,21838 | 0,16652 |
| Cortico-steron | n | 81 | 70 | 70 | 107 | 98 | 98 | 70 | 62 | 62 | 74 | 67 | 67 |
| | $\bar{x}$ | 0,77618 | 0,31828 | 0,27314 | 1,38196 | 0,60745 | 0,56184 | 2,22850 | 0,98613 | 0,86984 | 3,44526 | 1,11165 | 0,95895 |
| | s | 0,06656 | 0,06458 | 0,05727 | 0,10630 | 0,13773 | 0,13304 | 0,17324 | 0,17847 | 0,18292 | 0,33383 | 0,18213 | 0,15611 |
| Dexa-methason | n | 84 | 70 | 70 | 85 | 74 | 74 | 67 | 59 | 59 | 69 | 64 | 64 |
| | $\bar{x}$ | 0,80186 | 0,21114 | 0,17428 | 1,27342 | 0,30419 | 0,26459 | 2,04852 | 0,48864 | 0,42458 | 3,18797 | 0,73422 | 0,64969 |
| | s | 0,05925 | 0,06269 | 0,06841 | 0,12239 | 0,06317 | 0,07085 | 0,24712 | 0,16410 | 0,12923 | 0,33648 | 0,26083 | 0,21984 |

Tab. 9

Beschreibende Statistik: Versuchsreihe B, infantile Ratten

| | | 1. Lebenstag | | | 7. Lebenstag | | | 14. Lebenstag | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | KGW | NNL | NNR | KGW | NNL | NNR | KGW | NNL | NNR |
| Kontrolle | n | 37 | 31 | 31 | 33 | 33 | 33 | 35 | 32 | 32 |
| | $\bar{x}$ | 5,91862 | 1,24161 | 1,13258 | 11,30939 | 1,53666 | 1,39606 | 26,84600 | 3,20468 | 2,89562 |
| | s | 0,52919 | 0,21762 | 0,17989 | 1,24508 | 0,21497 | 0,17473 | 2,37779 | 0,52780 | 0,53700 |
| Cortico-steron | n | 44 | 42 | 42 | 44 | 42 | 42 | 47 | 41 | 41 |
| | $\bar{x}$ | 5,03386 | 0,95619 | 0,81880 | 9,46409 | 1,41809 | 1,22309 | 22,75000 | 2,80317 | 2,47512 |
| | s | 0,43725 | 0,21291 | 0,17621 | 2,04034 | 0,16041 | 0,17624 | 3,49892 | 0,52294 | 0,42945 |
| Dexa-methason | n | 34 | 33 | 33 | 30 | 29 | 29 | 27 | 27 | 27 |
| | $\bar{x}$ | 4,22500 | 0,73969 | 0,67909 | 6,34000 | 1,06551 | 0,94758 | 17,38330 | 2,11703 | 1,83925 |
| | s | 0,53400 | 0,21707 | 0,21059 | 1,45366 | 0,25824 | 0,24815 | 2,79458 | 0,36861 | 0,35473 |

Tab. 10 Korrelation zwischen fetalem Körpergewicht und Nebennierengewicht (linke Nebenniere) Angegeben sind die Werte der linearen Korrelationskoeffizienten

Versuchsreihe A

| Substanz | Graviditätstag 18 | 19 | 20 | 21 |
|---|---|---|---|---|
| Kontrolle | 0,36626 | 0,33289 | 0,31352 | 0,56124 |
| Cortison | 0,34522 | 0,11589 | 0,52315 | 0,27285 |
| Cortico-steron | 0,11818 | 0,42348 | 0,49703 | 0,40347 |
| Dexame-thason | 0,13344 | 0,60991 | 0,20448 | 0,23821 |

Versuchsreihe B

| Substanz | Graviditätstag 18 | 19 | 20 | 21 |
|---|---|---|---|---|
| Kontrolle | 0,36950 | 0,39865 | 0,37819 | 0,33433 |
| Cortico-steron | 0,48366 | 0,35514 | 0,12728 | 0,59085 |
| Dexametha-son | 0,04984 | 0,41451 | 0,29445 | 0,51536 |

Tab. 11 Korrelation zwischen Körpergewicht und Nebennierengewicht (linke Nebenniere) bei der infantilen Ratte
Angegeben sind die Werte der linearen Korrelationskoeffizienten

Versuchsreihe B

| Substanz | Lebenstag 1 | 7 | 14 |
|---|---|---|---|
| Kontrolle | 0,43643 | 0,50501 | 0,79748 |
| Cortico-steron | 0,40149 | 0,67699 | 0,74814 |
| Dexame-thason | 0,67544 | 0,83766 | 0,81806 |

Tab. 12

Mittlere Kernzahl / Fläche (untransformiert) - Versuchsreihe A

| | | Zona glomerulosa | | | | Zona fasciculata | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Graviditätstag | | | | Graviditätstag | | | |
| | | 18 | 19 | 20 | 21 | 18 | 19 | 20 | 21 |
| Kontrolle | n | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | $\bar{x}$ | 31,40000 | 34,60000 | 35,90000 | 41,65000 | 18,80000 | 18,45000 | 18,90000 | 20,55000 |
| | s | 11,49554 | 8,18471 | 7,73168 | 6,76893 | 6,76368 | 5,94249 | 4,15363 | 5,37514 |
| Cortison | n | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | $\bar{x}$ | 34,15000 | 31,75000 | 39,95000 | 37,85000 | 20,15000 | 16,70000 | 20,10000 | 20,05000 |
| | s | 7,95563 | 13,19041 | 8,94707 | 5,07081 | 5,43163 | 6,78311 | 5,66522 | 6,24479 |
| Cortico-steron | n | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | $\bar{x}$ | 32,45000 | 32,35000 | 38,15000 | 38,50000 | 20,20000 | 18,20000 | 18,45000 | 18,20000 |
| | s | 10,0759 | 8,61012 | 6,49109 | 6,27023 | 7,35658 | 4,08592 | 3,74833 | 2,94868 |
| Dexa-methason | n | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | $\bar{x}$ | 42,15000 | 32,75000 | 42,00000 | 42,65000 | 24,45000 | 17,65000 | 17,95000 | 19,75000 |
| | s | 8,00181 | 7,39755 | 8,00000 | 11,13683 | 5,40443 | 5,03958 | 4,74036 | 6,92725 |

Tab. 13

Mittlere Kernzahl / Fläche - Versuchsreihe A:

Zona glomerulosa

(Unterstrichene Werte sind nicht signifikant voneinander verschieden. Alle übrigen Werte sind horizontal gelesen signifikant unterschieden.)

| Tag | Zone | Substanz | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 18 | $\bar{x}$ | Kontrl | Cortco | Corti | Dexa |
| | | 31,40 | 32,45 | 34,15 | 42,15 |
| 19 | $\bar{x}$ | Corti | Cortco | Dexa | Kontrl |
| | | 31,75 | 32,35 | 32,75 | 34,60 |
| 20 | $\bar{x}$ | Kontrl | Cortco | Corti | Dexa |
| | | 35,90 | 38,15 | 39,95 | 42,00 |
| 21 | $\bar{x}$ | Corti | Cortco | Kontrl | Dexa |
| | | 37,85 | 38,50 | 41,65 | 42,65 |

⟶ Zunahme der Kernzahlen ⟶

Tab. 14

Mittlere Kernzahl / Fläche - Versuchsreihe A:
Zona fasciculata

(Unterstrichene Werte sind nicht signifikant voneinander verschieden. Alle übrigen Werte sind horizontal gelesen signifikant unterschieden.)

| Tag | Zone | Substanz | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 18 | $\bar{x}$ | Kontrl | Corti | Cortco | Dexa |
| | | 18,80 | 20,15 | 20,20 | 24,45 |
| 19 | $\bar{x}$ | Corti | Dexa | Cortco | Kontrl |
| | | 16,70 | 17,65 | 18,20 | 18,45 |
| 20 | $\bar{x}$ | Dexa | Cortco | Kontrl | Corti |
| | | 17,95 | 18,45 | 18,90 | 20,10 |
| 21 | $\bar{x}$ | Cortco | Dexa | Corti | Kontrl |
| | | 18,20 | 19,75 | 20,05 | 20,55 |
| | | ⟶ Zunahme der Kernzahlen ⟶ | | | |

Tab. 15

Mittlere Kernzahl / Fläche - Versuchsreihe B praenatal

| | | zona glomerulosa Graviditätstag | | | | zona fasciculata Graviditätstag | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 18 | 19 | 20 | 21 | 18 | 19 | 20 | 21 |
| Kontrolle | n | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | $\bar{x}$ | 26,70 | 28,30 | 27,70 | 31,65 | 15,70 | 15,25 | 15,45 | 17,70 |
| | s | 5,3222 | 5,7956 | 6,1224 | 7,1829 | 3,5258 | 3,1435 | 4,8826 | 3,9617 |
| Cortico-steron | n | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | $\bar{x}$ | 27,10 | 32,25 | 35,85 | 37,10 | 18,75 | 18,25 | 19,30 | 19,55 |
| | s | 5,3891 | 5,7388 | 6,8922 | 6,1379 | 4,7114 | 5,0563 | 3,7739 | 4,6166 |
| Dexame-thason | n | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | $\bar{x}$ | 38,20 | 45,50 | 48,35 | 41,20 | 31,60 | 36,35 | 38,25 | 29,85 |
| | s | 6,7324 | 9,1104 | 8,2735 | 7,9114 | 4,9779 | 8,8234 | 10,8185 | 7,9821 |

Tab. 16

Mittlere Kernzahl / Fläche - Versuchsreihe B postnatal

| | | zona glomerulosa | | | | zona fasciculata | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Lebenstag | | | | Lebenstag | | |
| | | 1 | 7 | 14 | | 1 | 7 | 14 |
| Kontrolle | n | 20 | 20 | 20 | n | 20 | 20 | 20 |
| | $\bar{x}$ | 32,65 | 33,65 | 30,30 | $\bar{x}$ | 17,50 | 20,80 | 19,50 |
| | s | 7,7274 | 8,5241 | 8,9801 | s | 5,3361 | 6,7637 | 4,6055 |
| Cortico-steron | n | 20 | 20 | 20 | n | 20 | 20 | 20 |
| | $\bar{x}$ | 32,75 | 32,05 | 27,10 | $\bar{x}$ | 23,15 | 23,70 | 18,70 |
| | s | 9,8562 | 8,5068 | 11,6483 | s | 4,9013 | 7,7126 | 5,2325 |
| Dexame-thason | n | 20 | 20 | 20 | n | 20 | 20 | 20 |
| | $\bar{x}$ | 47,15 | 38,40 | 39,40 | $\bar{x}$ | 32,10 | 26,20 | 26,45 |
| | s | 10,4442 | 10,0651 | 8,0223 | s | 8,5649 | 8,5999 | 5,1959 |

Tab. 17

Mittlere Kernzahl / Fläche - Versuchsreihe B:

Zona glomerulosa

(Unterstrichene Werte sind nicht signifikant voneinander verschieden. Alle übrigen Werte sind horizontal gelesen signifikant unterschieden.)

| Untersuchungs-zeitpunkt | | Behandlungsgruppe mittl. Kernz. / Fläche | | |
|---|---|---|---|---|
| praenatal | Grav.-Tag 18 | Kontrl | Cortco | Dexa |
| | | 26,70 | 27,10 | 38,20 |
| | Grav.-Tag 19 | Kontrl | Cortco | Dexa |
| | | 28,30 | 32,25 | 46,50 |
| | Grav.-Tag 20 | Kontrl | Cortco | Dexa |
| | | 27,70 | 35,85 | 48,35 |
| | Grav.-Tag 21 | Kontrl | Cortco | Dexa |
| | | 31,65 | 37,10 | 41,20 |
| postnatal | Lebenstag 1 | Kontrl | Cortco | Dexa |
| | | 32,65 | 32,75 | 47,15 |
| | Lebenstag 7 | Cortco | Kontrl | Dexa |
| | | 32,05 | 33,65 | 38,40 |
| | Lebenstag 14 | Cortco | Kontrl | Dexa |
| | | 27,10 | 30,30 | 39,40 |
| | | → Zunahme der Kernzahl | | |

Tab. 18

Mittlere Kernzahl / Fläche - Versuchsreihe B:
Zona fasciculata

(Unterstrichene Werte sind nicht signifikant voneinander verschieden. Alle übrigen Werte sind horizontal gelesen signifikant unterschieden.)

| Untersuchungs-Zeitpunkt | | Behandlungsgruppe mittl. Kernz. / Fläche | | |
|---|---|---|---|---|
| praenatal | Grav.-Tag 18 | Kontrl | Cortco | Dexa |
| | | 15,70 | 18,75 | 31,60 |
| | Grav.-Tag 19 | Kontrl | Cortco | Dexa |
| | | 15,25 | 18,25 | 36,35 |
| | Grav.-Tag 20 | Kontrl | Cortco | Dexa |
| | | 15,45 | 19,30 | 38,25 |
| | Grav.-Tag 21 | Kontrl | Cortco | Dexa |
| | | 17,70 | 19,55 | 29,85 |
| postnatal | Lebenstag 1 | Kontrl | Cortco | Dexa |
| | | 17,50 | 23,15 | 32,10 |
| | Lebenstag 7 | Kontrl | Cortco | Dexa |
| | | 20,80 | 23,70 | 26,20 |
| | Lebenstag 14 | Cortco | Kontrl | Dexa |
| | | 18,70 | 19,50 | 26,45 |
| | | → Zunahme der Kernzahl | | |

Tab. 19

Mittlerer Kerndurchmesser - Versuchsreihe A

| | | zona glomerulosa | | | | | zona fasciculata | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Graviditätstag | | | | | Graviditätstag | | | |
| | | 18 | 19 | 20 | 21 | | 18 | 19 | 20 | 21 |
| Kontrolle | n | 305 | 302 | 299 | 300 | n | 302 | 299 | 303 | 312 |
| | $\bar{x}$ | 23,17049 | 22,08278 | 21,83277 | 19,73666 | $\bar{x}$ | 25,93708 | 23,84999 | 23,94719 | 21,62175 |
| | s | 5,34074 | 4,29360 | 3,67361 | 2,73109 | s | 4,04000 | 3,63162 | 3,47229 | 2,31405 |
| Cortison | n | 302 | 296 | 301 | 303 | n | 305 | 300 | 303 | 301 |
| | $\bar{x}$ | 21,06291 | 25,50675 | 20,47509 | 20,47194 | $\bar{x}$ | 22,39344 | 27,44666 | 22,54785 | 22,13289 |
| | s | 3,51258 | 7,04176 | 2,67897 | 2,38338 | s | 3,47002 | 6,87299 | 2,34666 | 2,29832 |
| Cortico-steron | n | 302 | 301 | 300 | 302 | n | 300 | 290 | 300 | 302 |
| | $\bar{x}$ | 23,39735 | 21,3235 | 20,9700 | 20,97019 | $\bar{x}$ | 25,11666 | 22,86551 | 22,24000 | 22,38410 |
| | s | 4,40413 | 3,18923 | 2,51732 | 2,28438 | s | 4,56133 | 2,52537 | 2,19662 | 2,17464 |
| Dexame-thason | n | 301 | 301 | 301 | 304 | n | 303 | 301 | 304 | 304 |
| | $\bar{x}$ | 19,74086 | 21,09202 | 20,13953 | 19,47697 | $\bar{x}$ | 21,49914 | 21,96013 | 21,67763 | 21,60855 |
| | s | 2,74578 | 3,42510 | 2,52859 | 2,75384 | s | 2,98770 | 3,30279 | 2,36167 | 2,65659 |

Tab. 20

Mittlerer Kerndurchmesser - Versuchsreihe A:

Zona glomerulosa

(Unterstrichene Werte sind nicht signifikant voneinander verschieden. Alle übrigen Werte sind horizontal gelesen signifikant unterschieden.)

| Tag | Zone | Substanz | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 18 | $\bar{x}$ | Dexa | Corti | Kontrl | Cortco |
| | | 19,74 | 21,06 | 23,17 | 23,40 |
| 19 | $\bar{x}$ | Dexa | Cortco | Kontrl | Corti |
| | | 21,09 | 21,23 | 22,08 | 25,51 |
| 20 | $\bar{x}$ | Dexa | Corti | Cortco | Kontrl |
| | | 20,14 | 20,48 | 20,97 | 21,83 |
| 21 | $\bar{x}$ | Dexa | Kontrl | Corti | Cortco |
| | | 19,48 | 19,74 | 20,47 | 20,97 |
| | | ⟶ Zunahme der Kerngröße ⟶ | | | |

Tab. 21

Mittlerer Kerndurchmesser - Versuchsreihe A:
Zona fasciculata

(Unterstrichene Werte sind nicht signifikant voneinander verschieden. Alle übrigen Werte sind horizontal gelesen signifikant unterschieden.)

| Tag | Zone | Substanz | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 18 | $\bar{x}$ | Dexa | Corti | Cortco | Kontrl |
| | | 21,42 | 22,39 | 25,12 | 25,94 |
| 19 | $\bar{x}$ | Dexa | Cortco | Kontrl | Corti |
| | | 21,93 | 22,86 | 23,84 | 27,45 |
| 20 | $\bar{x}$ | Dexa | Cortco | Corti | Kontrl |
| | | 21,68 | 22,24 | 22,55 | 23,95 |
| 21 | $\bar{x}$ | Dexa | Kontrl | Corti | Cortco |
| | | 21,68 | 21,62 | 22,13 | 22,38 |
| | | ⟶ Zunahme der Kerngröße ⟶ | | | |

Tab. 22

Mittlerer Kerndurchmesser - Versuchsreihe B praenatal

| | | zona glomerulosa | | | | zona fasciculata | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Graviditätstag | | | | Graviditätstag | | | |
| | | 18 | 19 | 20 | 21 | 18 | 19 | 20 | 21 |
| Kontrolle | n | 316 | 308 | 312 | 331 | 326 | 302 | 301 | 308 |
| | $\bar{x}$ | 26,71202 | 24,34415 | 24,92910 | 22,34138 | 26,85889 | 25,18211 | 25,51827 | 22,69155 |
| | s | 3,8589 | 4,2212 | 4,3923 | 3,9128 | 3,9929 | 3,8627 | 3,4444 | 3,4375 |
| Cortico-steron | n | 343 | 321 | 314 | 311 | 301 | 309 | 301 | 312 |
| | $\bar{x}$ | 26,81924 | 25,59190 | 23,25159 | 23,96141 | 29,23588 | 27,87702 | 24,06885 | 26,05448 |
| | s | 4,9979 | 4,6521 | 2,3865 | 3,8713 | 4,3597 | 4,4208 | 2,4031 | 4,0336 |
| Dexame-thason | n | 306 | 307 | 307 | 303 | 293 | 307 | 310 | 307 |
| | $\bar{x}$ | 23,08496 | 21,60912 | 20,56026 | 21,88116 | 25,11604 | 23,67100 | 21,39677 | 22,31921 |
| | s | 5,0505 | 3,6052 | 3,1672 | 3,6256 | 4,3012 | 3,9819 | 3,6284 | 3,7086 |

Tab. 23

Mittlerer Kerndurchmesser - Versuchsreihe B postnatal

| | | zona glomerulosa Lebenstag | | | | zona fasciculata Lebenstag | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 7 | 14 | | 1 | 7 | 14 |
| Kontrolle | n | 315 | 311 | 307 | n | 312 | 312 | 301 |
| | $\bar{x}$ | 21,54285 | 21,57877 | 22,15635 | $\bar{x}$ | 23,21153 | 22,07692 | 24,4186 |
| | s | 3,39452 | 3,29409 | 3,09040 | s | 3,39284 | 3,64861 | 3,73061 |
| Cortico-steron | n | 310 | 318 | 308 | n | 320 | 302 | 315 |
| | $\bar{x}$ | 25,43870 | 25,40566 | 25,83278 | $\bar{x}$ | 26,47500 | 27,75827 | 29,47619 |
| | s | 3,44364 | 3,93907 | 2,81704 | s | 3,03986 | 3,87399 | 2,39197 |
| Dexame-thason | n | 307 | 309 | 325 | n | 314 | 315 | 318 |
| | $\bar{x}$ | 19,74918 | 21,41100 | 21,32307 | $\bar{x}$ | 19,89490 | 23,17460 | 22,77358 |
| | s | 3,09209 | 3,63817 | 3,83175 | s | 2,94764 | 4,25365 | 3,51369 |

Tab. 24

Mittlerer Kerndurchmesser - Versuchsreihe B:
Zona glomerulosa

(Unterstrichene Werte sind nicht signifikant voneinander verschieden. Alle übrigen Werte sind horizontal gelesen signifikant unterschieden.)

| Untersuchungs-zeitpunkt | | Substanz | | |
|---|---|---|---|---|
| praenatal | Grav.-Tag 18 | Dexa 23,08 | Kontrl 26,71 | Cortco 26,82 |
| | Grav.-Tag 19 | Dexa 21,61 | Kontrl 24,34 | Cortco 25,59 |
| | Grav.-Tag 20 | Dexa 20,56 | Cortco 23,25 | Kontrl 24,94 |
| | Grav.-Tag 21 | Dexal 21,88 | Kontrl 22,34 | Cortco 23,96 |
| postnatal | Lebenstag 1 | Dexa 19,75 | Kontrl 21,54 | Cortco 25,44 |
| | Lebenstag 7 | Dexa 21,41 | Kontrl 21,58 | Cortco 25,40 |
| | Lebenstag 14 | Dexa 21,32 | Kontrl 22,16 | Cortco 25,83 |

⟶ Zunahme der Kerngröße ⟶

Tab. 25

Mittlerer Kerndurchmesser - Versuchsreihe B:
Zona fasciculata

(Unterstrichene Werte sind nicht signifikant voneinander verschieden. Alle übrigen Werte sind horizontal gelesen signifikant unterschieden.)

| Untersuchungs-zeitpunkt | | Substanz | | |
|---|---|---|---|---|
| praenatal | Grav.-Tag 18 | Dexa 25,12 | Kontrl 26,86 | Cortco 29,24 |
| | Grav.-Tag 19 | Dexa 23,67 | Kontrl 25,18 | Cortco 27,88 |
| | Grav.-Tag 20 | Dexa 21,40 | Cortco 24,07 | Kontrl 25,52 |
| | Grav.-Tag 21 | Dexa 22,32 | Kontrl 22,69 | Cortco 26,05 |
| postnatal | Lebenstag 1 | Dexa 19,89 | Kontrl 23,21 | Cortco 26,48 |
| | Lebenstag 7 | Kontrl 22,08 | Dexa 23,17 | Cortco 27,76 |
| | Lebenstag 14 | Dexa 22,77 | Kontrl 24,42 | Cortco 29,48 |

⟶ Zunahme der Kerngröße ⟶

## 4. Diskussion

### 4.1. Nebennierenentwicklung bei der fetalen und neugeborenen Ratte

4.1.1. Zur Entwicklung der Nebenniere der fetalen Ratte ist aus morphologischen Untersuchungen bekannt:

Nachdem PANKRATZ (1931) die Organogenese der Nebenniere bis zum 13. Trächtigkeitstag zurückverfolgte, wies ROOS (1967) schon am Trächtigkeitstag 11,5 in der Urogenitalfalte des Rattenembryo spezifische NNR-Blastenzellen nach. Am Trächtigkeitstag 12,5 formieren sich diese Zellen zu Zellnestern im ventralen Teil der Urogenitalfalte. Nach der Einsprossung von Blutgefäßen und dem Einwandern von Nervenzellen beginnt auch die Gliederung in NNR und NNM. Am 16. Trächtigkeitstag ist die Organogenese abgeschlossen, die Nebenniere bildet ein eigenständiges Organ mit bindegewebiger Kapsel. Das Nebennierenmark penetriert die NNR zunächst in Form kleiner Ballen, wächst ab dem 18. Trächtigkeitstag erheblich und lässt sich dann als geschlossener Bezirk im Zentrum der NNR abgrenzen (Übersicht bei COHEN 1963).

Die NNR differenziert sich am 16,5. (JOSIMOVICH et al., 1954) bzw. am 17. Trächtigkeitstag (COHEN 1954, 1963) in zwei konzentrisch liegende Zonen:
Eine äussere Zone mit kleinen Zellen (die spätere zona glomerulosa) und eine innere Zone aus unregelmäßig verteilten Balken größerer Zellen, die durch Kapillaren voneinander getrennt sind.
Aus der inneren Zone differenziert sich die zona fasciculata am 17,5. (JOSIMOVICH, LADMAN und DEANE 1954), am 18. (CHRISTIANSON und CHESTER-JONES 1957), am 18.-20. (NOUMOURA 1959, COHEN 1963)

Trächtigkeitstag. Weiterhin werden beschrieben:
Eine reticularis-ähnliche Zone, die etwa ab dem 17. Gravid.-Tag in der inneren NNR auftritt (COHEN 1963), eine zona iuxtamedullaris, die sich an der Mark-Rindengrenze und im Nebennierenmark in Form von Zellnestern ab dem 18. Gravid.-Tag differenziert (COHEN 1963).

Lipoide lassen sich in der fetalen NNR ab dem 16. Trächtigkeitstag nachweisen, zu diesem Zeitpunkt in der Aussenzone, ab dem 17. Gravid.-Tag auch in der Innenzone. In der zona glomerulosa wird am 19. Trächtigkeitstag eine Entspeicherung beschrieben (sudanophobe Zone, COHEN 1963) und als Verbrauch durch Sekretion von Mineralcorticoiden gedeutet (COHEN 1963). Entsprechend ist das Serumkalium bei Rattenfeten zwischen dem 19. und 20. Gravid.-Tag erniedrigt (MANIEY 1961).

Bei den Nebennieren unserer fetalen Kontrollratten finden wir ein vom bisher Beschriebenen abweichendes Bild:
In der NNR kann man ab dem 19. Gravid.-Tag deutlich zwei Zellschichten voneinander abgrenzen; eine kleinzellige, kerndichte zona glomerulosa und eine zona fasciculata mit zytoplasmareichen Zellen, die in ihrer Anordnung gegen Ende der Gravidität die bekannte Säulenstruktur erkennen lassen. Eine zona reticularis oder iuxtamedullaris beobachten wir nicht.

Bei der neugeborenen Ratte unterscheidet JACKSON (1919) die drei klassischen Zonen der Erwachsenennebenniere, Ähnliches beobachten MITCHELL (1948), DORP und DEANE (1950).

In Bezug auf die Lipoidverteilung berichten JACKSON (1919), DORP und DEANE (1950), COHEN (1963) über eine breite sudanophobe Zone zwischen zona glomerulosa und zona fasciculata und eine starke Lipoidspeicherung in der übrigen NNR.

In den ersten Lebenstagen wird eine Involution der NNR bei der Ratte beschrieben: es atrophieren die zona reticularis und die zona iuxtamedullaris (Übersicht bei COHEN 1963).

Auch hier müssen wir dem bisher Zitierten widersprechen: In der Postnatalzeit findet sich bei unseren Kontrollen vom ersten Lebenstag an eine deutlich in zona glomerulosa und zona fasciculata gegliederte NNR. Eine zona reticularis oder eine zona iuxtamedullaris können wir nicht abgrenzen und befinden uns hiermit in Einklang mit lichtmikroskopischen Untersuchungen von DHOM et al. (1971) und elektronenoptischen Ergebnissen von MÄUSLE (1971).

4.1.2. Biochemische Untersuchungen ergeben, dass die in vitro-inkubierte fetale Rattennebenniere recht früh Corticoide synthetisiert, gemäß dem Verteilungsmuster, das man bei der adulten Ratte findet:

Die Befunde von ROOS (1967) zeigen eine Produktion von Steroiden, gemessen als Fluorogene, ab dem 12. Gravid.-Tag, Corticosteron lässt sich vom 13,5. - 15,5. Gravid.-Tag, dann wieder ab dem 18. Gravid.-Tag nachweisen. Weiterhin werden im letzten Viertel der Gravidität gefunden:

Corticosteron (MILKOVIC und MILKOVIC 1962, 1963, ROOS 1963, KAMOUN et al. 1964, SAKHATSKAYA 1964, MILKOVIC et al. 1973)

Aldosteron (SAKHATSKAYA 1964)

Cortisol (ROOS 1963, BLOCH 1969)

Was Abbau und Ausscheidung betrifft, so zeigen die Arbeiten von SINGER und LITWACK (1971) und ROY und PASQUALINI (1972) einige Unterschiede zum Metabolismus der adulten Ratte (Gluco- und Mineralcorticoide: Übersicht bei VECSEI und KESSLER (1971), Androgene: Übersicht bei KOREF et al. (1971)) auf.

4.1.3. Das Enzym 3-ß-ol-Steroid-Dehydrogenase (E.C.1.1.1.5.1.) wandelt zusammen mit der Δ 4- Δ 5-Isomerase Pregnenolon bzw. Dehydroepiandrosteron in Progesteron bzw. Androsten-3,17-dion um. Nachdem SAMUELS et al. (1951) erstmals biochemische Untersuchungen hierzu veröffentlichten, gelang WATTENBERG (1959) der histochemische Nachweis dieses Enzyms. Seine Methodik erfuhr eine Modifikation durch LEVY et al. (1959).

Histochemische Befunde zur Enzymaktivität der normalen adulten Rattennebenniere liegen in mehreren Arbeiten vor (LEVY et al. 1959, RUBIN et al. 1963, DAWSON 1961, BAILLIE, CAMERON, GRIFFITH und HART 1965). Was jedoch die fetale Rattennebenniere anbetrifft, so finden wir nur die Befunde von GOLDMAN (1966, siehe auch BONGIOVANNI et al. 1967), der die Entwicklung der Enzymaktivität (dargestellt als zusammenfassender Wert für die gesamte Nebenniere) untersucht hat:
Um den 15. Gravid.-Tag lässt sich erstmals eine histochemische Aktivität des Enzyms darstellen, sie erreicht am 19. Gravid.-Tag ein Maximum (urethrovaginale Differenzierung beim weiblichen Rattenfeten) und fällt bis zum 21. Gravid.-Tag leicht ab.

Diese Aussage lässt sich durch unsere Kontrollbefunde ergänzen: in der zona glomerulosa ist bis zum 21. Gravid.-Tag keine Enzymaktivität zu beobachten.

Die zona fasciculata reagiert zunächst geschlossen mittelstark, entwickelt aber gegen Ende der Fetalzeit ein Aktivitätsverteilungsmuster gemäß dem der adulten Rattennebenniere (siehe unsere Kontrollmuttertiere, DAWSON 1961).

Ein Maximum der Enzymaktivität am 19. Gravid.-Tag können wir nicht beobachten, die stärkste Reaktion zeigt sich in unserer Versuchsreihe am 21. Gravid.-Tag.

Interessant sind in diesem Zusammenhang enzymhistochemische Untersuchungen an der Rattenplacenta (WENDLER-DEANE et al.1962, Übersicht bei SCHMIDT et al. 1970), wo eine Aktivität der 3-ß-ol-Steroid-Dehydrogenase vorwiegend in den trophoblastischen Riesenzellen gefunden wird. Eine maximale Reaktion zeigt sich zwischen dem 11. und 17. Gravid.-Tag, dann fällt die Aktivität ab, während sie in der fetalen Nebenniere ansteigt (siehe oben).

4.1.4. Einige Befunde sprechen für <u>physiologische Wirkungen</u> der fetalen Corticosteroide:
So findet man einen Einfluss auf den Glykogen- (COREY 1935, JOST 1954, JACQUOT 1956, JOST und JACQUOT 1958) und Cholesteringehalt (PICON 1961, 1962) der fetalen Rattenleber.

Ausserdem scheint ein Zusammenhang mit dem fetalen Elektrolythaushalt zu bestehen (CHRISTIANSON und CHESTER-JONES 1957, MANIEY 1959, 1961, ADOLPH und HOY 1963). Auch eine Reaktion auf Stress-Reize ist möglich: Es werden Veränderungen des Ascorbinsäuregehaltes der Nebenniere und ein Anstieg des Plasma-Corticosterons beschrieben (K. MILKOVIC und MILKOVIC 1958, S. MILKOVIC und MILKOVIC 1961, K. MILKOVIC und MILKOVIC 1962, 1963).

## 4.2. Entwicklung des fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Regelkreises

Es ist bekannt, dass bei der erwachsenen Ratte die Corticoid-Sekretion durch ein Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Regelkreissystem im Sinne eines negativen feed-back-Mechanismus gesteuert wird. Die Frage nun, ob auch bei der fetalen Ratte die Nebenniere in irgendeinem Zusammenhang mit Hypothalamus und Hypophyse steht, und in welchem Zeitraum sich dieses Regelsystem entwickelt, klären folgende Versuche:

Hypothalamektomie durch Encephalektomie des Feten am Grav.-Tag 16,5 oder 19,5 ruft in beiden Fällen eine Nebennierenatrophie hervor, obwohl die Hypophyse unverletzt und gut vaskularisiert bleibt. Die Nebennierenatrophie kann durch Gabe von Hypothalamusextrakt verhindert werden (JOST et al. 1966).

In der fetalen Hypophyse lässt sich ACTH vom 18,5. Gravid.-Tag bis zum Ende der Gravidität nachweisen (SKEBELSKAYA 1964). Es ist in der Lage, die Corticosteron-Produktion adulter Rattennebennieren zu steigern (MILKOVIC und MILKOVIC 1962) und die morphologische Entwicklung der Nebennierenrinde zu stimulieren (SCHABERG et al. 1959, SCHABERG 1960, SCHABERG et al. 1963).

Ein Einfluss der fetalen Hypophyse auf die fetale Nebenniere lässt sich durch die Nebennierenatrophie nach Hypophysektomie zeigen (WELLS 1948, KITCHELL et al. 1952a, CHRISTIANSON et al. 1957, COHEN 1960, COHEN 1963). Dieser Effekt kann durch Substitution des ausgeschalteten ACTH verhindert werden (JOST 1948, WELLS 1948, KITCHELL et al. 1952a, JOST 1957, COHEN 1960). Umgekehrt führt beidseitige Adrenalektomie zur Hypophysen-Hypertrophie (COETZEE und WELLS 1957).

Auch der Befund der kontralateralen Nebennierenhypertrophie nach einseitiger Adrenalektomie spricht für eine Aktivität des Regelkreises (TOBIN 1939, KITCHELL et al. 1952b, NOUMOURA 1959, EGUCHI et al. 1964), zumal bei gleichzeitiger Ausschaltung der fetalen Hypophyse (operativ durch Hypophysektomie oder medikamentös durch Cortison) die kontralaterale Nebennierenhypertrophie ausbleibt (KITCHELL und WELLS 1952b, NOUMOURA 1959). Belastungen des Hypophysen-Nebennierensystems durch Gabe von Glucocorticoiden an den Feten erzeugen eine Verkleinerung des Hypophysenvolumens (COETZEE und WELLS 1957) und eine Nebennierenatrophie (KITCHELL und WELLS 1952b, JOST et al. 1955, YAKAITIS und WELLS 1956, COHEN 1960, COHEN 1963).

Was den zeitlichen Ablauf der Reifung des Regelkreises zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Nebenniere anbetrifft, so zeigen in-vitro (ROOS 1967) und in-vivo Versuche (COHEN 1960), dass die fetalen Nebennieren nach einem Stadium der Autonomie in Bezug auf Wachstum und sekretorische Aktivität zwischen dem 16. und 17. Gravid.-Tag in das Stadium der ACTH-Abhängigkeit eintreten (siehe auch MILKOVIC und MILKOVIC 1962, COHEN 1963, SCHABERG et al. 1963):

Es kommt zu einer raschen Gewichtszunahme, die sich ab dem 20. Gravid.-Tag verlangsamt (COHEN 1963, EGUCHI und ARIYUKI 1963, KAMOUN et al. 1964, EGUCHI 1968, MILKOVIC und MILKOVIC 1968). Um den Zeitpunkt der Geburt herum fällt das Nebennierengewicht ab und steigt in der postnatalen Periode wieder an (EGUCHI und ARIYUKI 1963, KAMOUN et al. 1964, EGUCHI 1968, D'ANGELO et al. 1973).

Ähnlich verläuft die Entwicklung der Corticoid-Sekretion: Der Corticosterongehalt der fetalen Nebennieren steigt ab dem 17. Gravid.-Tag sprunghaft an, erreicht am 18. Gravid.-Tag sein Maximum und fällt bis zum Zeitpunkt der Geburt langsam ab (KAMOUN et al. 1964). 1-2 Stunden alte neugeborene Ratten weisen im Vergleich mit fetalen Ratten des 21. Grav.-Tages eine geringeren Plasmacorticosteron-Spiegel und weniger Corticosteron/ g Nebennierengewebe (nicht inkubiert) auf (D'ANGELO et al. 1973).

4.3. Beziehungen zwischen mütterlichem und fetalem Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Regelkreis

Betrachtet man den fetalen hypothalamo-hypophysär-adrenalen Regelkreis, darf man nicht ausser Acht lassen, dass der Fet über die Placenta in engem Zusammenhang mit dem mütterlichen Organismus steht. Insofern ist ein Einfluss von placentaren und mütterlichen regelaktiven Substanzen auf das fetale System denkbar:

Was die Placenta anbetrifft, so gibt es einige Untersuchungen, die eine ACTH-ähnliche Aktivität in ihr nachweisen (Zusammenfassung bei MILKOVIC und MILKOVIC 1966). Daß diese jedoch keine große Bedeutung besitzt, zeigt die Beobachtung, daß sie eine Nebennierenatrophie des Feten nach Dekapitation nicht verhindern kann (JOST 1955, CHRISTIANSON und CHESTER-JONES 1957).

Auch der Befund, dass Feten hypophysektomierter Mütter (Ausschluss von mütterlichem ACTH oder CRF) in utero und ex utero in gleicher Weise auf Stressreize reagieren (MILKOVIC und MILKOVIC 1962) spricht gegen einen Einfluss placentaren ACTH's.

Vom mütterlichen Organismus her können theoretisch ACTH und Corticoide den fetalen Regelkreis beeinflussen:

Verschiedene Befunde sprachen für eine ACTH-Passage durch die Placenta (KNOBIL und BRIGGS 1955, JONES et al. 1953, SCHMIDT und HOFFMANN 1954), doch Versuche von JONES et al. (1953), JOST et al. (1955), CHRISTIANSON und CHESTER-JONES (1957), MILKOVIC und MILKOVIC (1968), SKEBELSKAYA (1968) zeigten, dass die Placenta für mütterliches ACTH in physiologischen Dosen nicht durchgängig ist.

Daher wirken höchstwahrscheinlich auf das fetale Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System nur die mütterlichen Steroide ein, die die Placentaschranke ungehindert passieren können, wie ZARROW et al. (1970) mit 14-C-4-Corticosteron demonstrierten.

Auch hier scheint ein Regelkreis im Sinne eines negativen feed-back-mechanism zwischen mütterlichen Steroiden und fetalem Hypothalamus-Hypophysen-System zu existieren, wie die folgenden Befunde zeigen, die zu diesem Problem veröffentlicht wurden.

4.3.1. Verminderung mütterlicher Steroide

Die Hypophysektomie der graviden Ratte am 16. Gravid.-Tag führt zu einem entsprechenden Rückgang der Corticoid-Sekretion und kompensatorisch zu einer Nebennierenhypertrophie des Feten (CHRISTIANSON und CHESTER-JONES 1957, COHEN 1963).
Wird der Eingriff am Muttertier jedoch gegen Ende der Gravidität durchgeführt, zeigt die nun schon selbständiger gewordene fetale Nebenniere keinen Gewichtsanstieg (KNOBIL und BRIGGS 1954, YAKAITIS und WELLS 1956, COETZEE und WELLS 1957, DAIKOKU und

SAIJO 1964). Auch das fetale Plasma-Corticosteron bleibt unverändert (MILKOVIC und MILKOVIC 1963).

Beidseitige Adrenalektomie der graviden Ratte verursacht beim Feten eine Abnahme des ACTH-Gehaltes der Hypophyse (SKEBELSKAYA 1968) und eine deutliche Nebennierenhypertrophie (INGLE und FISCHER 1938, WALAAS und WALAAS 1944, DAVIS und PLOTZ 1954, KNOBIL und BRIGGS 1955, CHRISTIANSON und CHESTER-JONES 1957), die nach Ausschalten der fetalen Hypophyse ausbleibt (JOST et al. 1955, CHRISTIANSON und CHESTER-JONES 1957).

4.3.2. Vermehrung mütterlicher Steroide

4.3.2.1. Vermehrung endogener mütterlicher Steroide:
Nach Gabe von ACTH in geeigneter Dosierung an die trächtige Ratte produziert die mütterliche Nebenniere vermehrt Steroide (Cholesteringehalt nimmt ab, Ascorbinsäuregehalt nimmt ab), während die fetale Nebenniere gehemmt wird (Cholesteringehalt steigt an, Ascorbinsäuregehalt zeigt keine Änderung) (JONES et al. 1953).

Noch deutlicher zeigt dies die subkutane Implantation eines ACTH-sezernierenden Tumors. Sie bewirkt bei der graviden Ratte eine komplette Hypophysenblockade und eine deutliche Nebennierenhypertrophie mit excessiver Corticosteroid-Produktion. Entsprechend finden sich beim Feten eine Hypophysen- und Nebennierenatrophie; untersucht wurde vom 18.-22. Gravid.-Tag (MILKOVIC und BATES 1964, MILKOVIC und MILKOVIC 1968).

Auch Stressreize durch Kälte und Hunger führen bei der trächtigen Ratte zu einer erhöhten ACTH-Ausschüttung mit Nebenniere

hypertrophie, beim Feten zu einer Nebennierenatrophie (PICON 1957a). Gleichermaßen wirkt der Stress durch ein Operationstrauma (Scheinhypophysektomie): bei mütterlicher Nebennierenhypertrophie zeigt die fetale Hypophyse einen verminderten ACTH-Gehalt (SKEBELSKAYA 1968) und ein leicht vermindertes Volumen, während das Volumen der Nebenniere deutlich verringert ist (DAIKOKU und SAIJO 1964).

4.3.2.2. Gabe von exogenen Steroiden:

Die Applikation exogener Steroide erzeugt bei der Ratte wie bei vielen Laboratoriumstieren teratogene Effekte (Zusammenfassung bei BONGIOVANNI und MCPADDEN 1960).

Corticosteroidgaben im ersten Drittel der Graviditität führen bei Ratten in den meisten Fällen zum Abort (GUNBERG 1956), während ab dem zweiten Graviditätsdrittel vereinzelt Extremitätenanomalien und Gaumenspalten (JOST, JACQUOT und COHEN 1955), sowie postnatal Hypoplasien des lymphatischen Systems und Gedeihstörungen (COURRIER et al. 1951, ANGERVALL und LUNDIN 1964, 1965, CSABA et al. 1967) beobachtet werden. Es treten die spezifischen Auswirkungen auf das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System in den Vordergrund:

4.3.2.2.1. Untersuchungen an der fetalen Ratte

Appliziert man graviden Ratten am 21. Gravid.-Tag Cortison (30 mg s.c. über 15 Stunden verteilt), so zeigen die fetalen Nebennieren drei Stunden nach der letzten Injektion eine signifikante Zunahme des Cholesteringehaltes, d.h. eine Hemmung der Corticoidsynthese (JONES et al. 1953). Nach Cortisongaben an das Muttertier (3,0 mg oder 4,0 mg pro Tag) vom 19.-21. Gravid.-

Tag zeigen die Nebennieren der am 22. Gravid.-Tag durch Schnittentbindung gewonnenen Feten ein geringeres Gewicht und einen erhöhten Ascorbinsäuregehalt. In der fetalen Hypophyse lässt sich kein ACTH nachweisen (SKEBELSKAYA 1968).
Zu unseren Befunden lässt sich zunächst allgemein sagen, dass sie dosisabhängig sind:
Während sich bei der Versuchsreihe A nur vereinzelt Unterschiede zwischen Kontroll- und Glucocorticoid-Gruppen zeigen, sind bei der Versuchsreihe B (zehnfach höhere Dosierung) deutliche Effekte der Glucocorticoid-Applikation zu beobachten. Diese sind bei den Dexamethason-Gruppen einheitlich und am stärksten ausgeprägt, zeigen sich aber auch bei den Tieren der Corticosteron-Gruppen. Daraus lässt sich schliessen, dass die aus Versuchen von OTT (1971) übernommene Dosis-Wirkungsrelation von Dexamethason:Corticosteron wie 750:1 (siehe hierzu auch VOIT und TILLING (1959), KRACHT (1961, 1962), SCOW et al.(1966)) für unsere Versuchsanordnung zu niedrig ist, dass also die Nebennieren-Hemmwirkung des Dexamethason mehr als 750-fach stärker als die des Corticosteron ist.

Die mit Glucocorticoiden behandelten trächtigen Ratten der Versuchsreihe B zeigen ab dem 20. Trächtigkeitstag ein geringeres Körpergewicht als vergleichbare Kontrollen. Die entsprechenden Feten zeigen auch ab dem 20. Gravid.-Tag signifikante Körpergewichts-Differenzen (siehe unten). Die geringere mütterliche Körpergewichtszunahme kommt also mindestens teilweise durch den hemmenden Einfluss der Glucocorticoide auf die fetale Entwicklung zustande und nicht durch ihre allgemein katabole

Wirkung. Die Nebennieren der Kontrollratten sind während der Gravidität schwerer als 14 Tage post partum. Dies spricht zusammen mit einem erhöhten Plasmacorticosteron-Spiegel (MILKOVIC et al. 1973, KAMOUN et al. 1965, MILKOVIC et al. 1973) und einem erhöhten Corticosterongehalt der Nebenniere (gemessen als µg Corticosteron/g Nebennierengewebe ohne Inkubation) (KAMOUN et al. 1965) für eine vermehrte Nebennierenaktivität als Anpassung an den Trächtigkeitsstress. Der Befund einer verlängerten Halbwertszeit des 14-C-Corticosteron bei der graviden Ratte (KAMOUN und HABEREY 1967) scheint zunächst nicht in dieses Konzept zu passen, ist aber vielleicht als zusätzlich unterstützender Anpassungsmechanismus zu deuten. Weitere Untersuchungen zum Corticoid-Metabolismus und zum Verhältnis zwischen freiem und proteingebundenem Corticosteron bei der graviden Ratte könnten hier Klarheit bringen.

Die Nebennieren der Glucocorticoid-behandelten Ratten lassen dagegen einen Hemmeffekt am Hypothalamus-HVL-Nebennierensystem erkennen, sie sind leichter als die der Kontrollratten am 14. Tag post partum.

Histologisch zeigen sich in der zona fasciculata regressive Veränderungen: die kaum noch erkennbare Säulenstruktur, die scharf begrenzten Zellen mit verwaschenem grobvakuolärem Zytoplasma, der teilweise Kernverlust und die lipoidbeladenen Makrophagen lassen auf eine Verfettung des Parenchyms (Aufstapeln von Steroidvorläufern infolge verminderter Corticoidsynthese) mit Zelluntergängen und mesenchymalen Abräumprozessen schliessen.

Ergänzend hierzu möchten wir einige elektronenmikroskopische Untersuchungen an der durch Hypophysektomie (VOLK und SCARPELLI 1966, CANICK und PURVIS 1972) oder Glucocorticoid-Applikation (NUSSDORFER 1970, MÄUSLE 1973a, 1973b) inaktivierten adulten Rattennebenniere erwähnen: Das Parenchym weist regressive Veränderungen auf in Form von kleineren Zellen, kleineren Kernen und kleineren Mitochondrien (CANICK und PURVIS 1972, MÄUSLE 1973a, 1973b), von Riesenmitochondrien (VOLK und SCARPELLI 1966, CANICK und PURVIS 1972, MÄUSLE 1973a, 1973b). Weiterhin zeigen sich vermehrt Liposomen (MÄUSLE 1973a, 1973b) und eine Reduktion des glatten endoplasmatischen Retikulums (NUSSDORFER 1970, MÄUSLE 1973a, 1973b). Als mesenchymale Reaktion hierauf findet man periendotheliale Makrophagen, die diese geschädigten Zellen phagozytieren (MÄUSLE 1973a, 1973b).

Die Glucocorticoid-beeinflussten Feten zeigen eine allgemeine Entwicklungshemmung, erkennbar ab dem 20. Trächtigkeitstag an dem erniedrigten Körpergewicht und dem (nur nach Dexamethason) verlangsamten Wachstum.

Weiterhin hemmen die dem Muttertier verabreichten Glucocorticoide die fetale Hypophysen-Nebennierenachse:
Wir beobachten ab dem 18. Trächtigkeitstag eine Nebennierenhypoplasie (dieses frühere Auftreten als die allgemeine Entwicklungshemmung lässt uns annehmen, dass es sich hierbei um einen "spezifischen" Effekt handelt und nicht nur um einen Teilaspekt der allgemeinen Entwicklungshemmung): die Nebennieren sind leichter, das Nebennierenwachstum verlangsamt, die bekannte Wachstumskinetik (COHEN 1963, EGUCHI und ARIYUKI 1963,

KAMOUN et al. 1964, MILKOVIC und MILKOVIC 1968, EGUCHI 1968) ist (nur nach Dexamethason) aufgehoben. Im lichtmikroskopischen Bereich zeigen sich am Goldner-Präparat keine sicheren Veränderungen; zwar scheint es uns, dass pathologische Mitosen im Vergleich mit den Kontrollen häufiger vorkommen, doch möchten wir genaue quantitative Angaben einer späteren Veröffentlichung vorbehalten. Dagegen ist eine deutlich geringere Lipoidspeicherung zu beobachten. Im Vergleich mit der histochemischen Darstellung der 3-ß-ol-Steroiddehydrogenase-Aktivität (keine Unterschiede zwischen Kontroll- und Glucocorticoid-Gruppen) lässt sich dazu aussagen: die Glucocorticoid-Applikation beeinflusst die Nebennierenrindenzelle wahrscheinlich nicht im Sinne einer verzögerten Reifung des für die Steroidsynthese nötigen Enzymmusters, wir denken vielmehr an eine Hemmung der Lipoidaufnahme in die Zelle.

Auch histometrisch ergeben sich Anhaltspunkte für eine Nebennierenhypoplasie: die Nebennierenrindenzellen sind kleiner, die Zellkerne (nur nach Dexamethason) besitzen geringere Durchmesser. Die bei den Corticosteron-Gruppen praktisch immer auftretenden grösseren Kerndurchmesser lassen sich schwer deuten:

1. Es kann sich hier um eine funktionelle Kernschwellung handeln, was wir aber angesichts der sonst erhobenen Befunde (siehe oben) für unwahrscheinlich halten.

2. Weiterhin können sich die Kerne in der Synthesephase des Zellgenerationszyklus befinden. Allerdings folgt in enger zeitlicher Koppelung an die Synthesephase die Mitose. Man müsste daher bei den durch Corticosteron beeinflussten Nebennieren auch eine erhöhte Mitoserate beobachten. Dies ist jedoch nicht der Falle (siehe unten).

3. Die Existenz von polyploiden Kernen wäre denkbar.

Allgemein ist zu den Bestimmungen des Kerndurchmessers noch zu sagen: beim Betrachten der graphischen Darstellung der Kerndurchmesser-Verteilung ergeben sich Hinweise dafür, dass in der zona fasciculata aller Gruppen etwa ab dem 21. Gravid.-Tag polyploide Kernkollektive auftreten. Eingehende Untersuchungen hierzu sind in Vorbereitung.

Innerhalb unserer Untersuchungen wurden auch an den histologischen Schnitten in der zona glomerulosa die Zahl der Mitosen/konstante Fläche bestimmt. Die Ergebnisse liessen sich statistisch nur teilweise auswerten, denn wir hatten dabei nicht berücksichtigt, dass die Veränderungen der Kernzahl/konstante Fläche in die Berechnungen mit eingehen müssen. Um beide Parameter in biostatistische Relationen zu setzen, ist es notwendig, dass man beide Auswertungen am gleichen Kernkollektiv, d.h. am gleichen Schnitt, bei gleicher Vergrösserung und gleicher konstanter Fläche vornimmt. Wir hatten jedoch aus methodischen Gründen die Mitosezahl bei 1500-facher und die Kernzahl pro konstante Fläche bei 800-facher Vergrösserung bestimmt und ausserdem verschiedene konstante Flächen benutzt. So müssen wir die folgenden Überlegungen ohne statistische Bestätigung darstellen: lässt man die Veränderungen der Kernzahl/konstante Fläche ausser Acht, so finden sich bei der Mitosehäufigkeit (statistisch abgesichert) keine Unterschiede zwischen Kontroll- und Glucocorticoid-Nebennieren. Bedenkt man jedoch, dass die Glucocorticoide eine Verkleinerung der Zellen = Zunahme der Kernzahl/konstante Fläche bewirken, so bedeutet das bei einer Mitosenzählung/konstante Fläche:

Ist die Kernzahl/Fläche erhöht, so ist auch die Wahrscheinlichkeit der Mitosen grösser. Also müsste bei den Glucocorticoid-Gruppen eine erhöhte Anzahl von Mitosen/konstante Fläche zu beobachten sein. Wir fanden jedoch gleichviel Mitosen wie bei den Kontrollen und schliessen daraus, dass die Mitoseaktivität der durch Glucocorticoide beeinflussten fetalen Nebennieren verringert ist.

Fassen wir das morphologische Substrat der beschriebenen Nebennierenhypoplasie noch einmal zusammen:
Die Nebennieren der Glucocorticoid-beeinflussten Feten sind leichter, sie besitzen kleinere Zellen mit Kernen von geringerem Durchmesser. Während der gesamten Fetalzeit speichern sie wesentlich weniger Lipoide als vergleichbare Kontrollen, was wir im Zusammenhang mit enzymhistochemischen Untersuchungen (gleichstarke 3-ß-ol-Steroiddehydrogenase-Aktivität wie bei den Kontrollen) als Störung der Lipid-Aufnahme in die Zelle deuten.

Inwieweit zusätzlich eine numerische Hypoplasie,d.h. eine Verminderung der Zellzahl durch geringere Mitosehäufigkeit,pathologische Mitosen und Kernpolyploidisierung hinzukommt, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Autoradiographische Untersuchungen an Nebennieren adulter Ratten nach fünftägiger Dexamethason-Applikation (UEBERBERG et al. 1970) zeigten keine Veränderungen der zellulären DNS- und RNS-Synthese, jedoch ein Absinken der Proteinsynthese. Entsprechend lässt sich in-vitro ein hemmender Einfluss von Corticoiden auf die Protein-, aber auch die RNS-Synthese der Nebenniere nachweisen (BURROW et al.

1966, MORROW et al. 1967, BURROW und MORROW 1968, siehe auch FERGUSON et al. 1967, TSANG und JOHNSTONE 1973).

4.3.2.2.2. Untersuchungen an der neugeborenen und infantilen Ratte

Hier finden sich eine dosisabhängige erhöhte Rate von Totgeburten (DAVIS und PLOTZ 1954, 1,0 und 3,0 mg Cortison über 6-19 Tage), ein verringertes Körpergewicht (COURRIER et al. 1951, 12,5-25,0 mg Cortison in verschiedenen Zeiträumen, DAVIS und PLOTZ 1954, CSABA et al. 1967, 15,0 mg Cortison vom 12.-15. Gravid.-Tag). Auch das Nebennierengewicht ist vermindert (DAVIS und PLOTZ 1954; ANGERVALL und LUNDIN 1964, 2,5 oder 5,0 mg Prednison vom 11. Gravid.-Tag bis zur Geburt, D'ANGELO et al. 1973, 3-10 mg Dexamethason/ml Trinkwasser, mittlere Aufnahme über 50-115 Stunden: 1,6 - 3,7 mg Dexamethason/Ratte), ausserdem finden sich ein niedrigeror Plasmacorticosteron-Spiegel und weniger Corticosteron/g Nebenniere (D'ANGELO et al. 1973). In der Hypophyse lässt sich weniger ACTH nachweisen als bei vergleichbaren Kontrollen (D'ANGELO 1973).

Innerhalb unserer Arbeitsgruppe (SEELIGER et al. 1970, OTT 1971, SEELIGER 1971, Dosierung und Applikation siehe Versuchsreihe A) fand sich bei neugeborenen Ratten eine Wachstumshemmung von Hypophyse, Nebenniere und Schilddrüse, der eine überschiessende Gewichtszunahme der entsprechenden Organe während der zweiten Lebenswoche folgte. Man deutete dies als "Rebound-Effekt".

Innerhalb unserer Versuchsreihe B sind die Nebennieren der Kontroll-Muttertiere am 14. Tag nach der Geburt wieder leichter geworden (Fortfall des Trächtigkeitsstresses). Die Nebennieren

der während der Gravidität mit Corticosteron und Dexamethason behandelten Ratten haben zwar im Sinne eines Erholungseffektes an Gewicht zugenommen, sind aber immer noch leichter als die Kontrollnebennieren.

Die während der Gravidität durch Glucocorticoide beeinflussten neugeborenen und infantilen Ratten zeigen keine Gedeihstörungen oder Todesfälle, was sicherlich mit der SPF-Haltung zusammenhängt. Die während der Fetalzeit beobachteten Steroideffekte (allgemeine Entwicklungshemmung und Nebennierenhypoplasie) dauern dagegen auch nach der Geburt noch an, während unseres Beobachtungszeitraumes zeigt sich keine entsprechende Erholung.

Wie sich die Tiere nach dem 14. Lebenstag entwickeln und ob auch unter der zehnfach höheren Dosierung ein "Rebound-Effekt" auftritt, klären zur Zeit noch laufende Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe.

Ein erhöhtes Körpergewicht der neugeborenen Ratten nach Glucocorticoid-Gaben an das Muttertier (ANGERVALL und MARTINSSON 1969, 1,5 mg Cortison vom 12.-22. Gravid.-Tag) konnten wir bei unseren Versuchsreihen nicht beobachten.

4.3.3. Problematik der perinatalen Nebennierengewichtsabfälle

Zur Problematik des auch von uns beobachteten perinatalen NN-Gewichtsabfalls bei der Ratte liegen an experimentellen Untersuchungen vor:
Verlängerung der Trächtigkeit durch Gaben von Progesteron zeigte, dass der NN-Gewichtsabfall mit dem Geburtsvorgang zusammenhängt und nicht spontan abläuft (EGUCHI und ARIYUKI 1963). Als Erklärung bieten sich zwei Hypothesen an:

1. Der neugeborenen Ratte fehlen mütterliche und/oder placentare Substanzen, die die fetale Hypophysen-Nebennierenachse stimuliert haben (Übersicht bei EGUCHI 1968). Hiergegen sprechen Untersuchungen zur Entwicklung dekapitierter Rattenfeten (siehe oben).

2. Die Hypophysen-Nebennierenachse der neugeborenen Ratte ist durch die mütterlichen Glucocorticoide, die während des Geburtsstresses vermehrt ausgeschieden worden sind, blockiert (MILKOVIC und MILKOVIC 1963). Entsprechend fehlt der Gewichtsabfall bei den hypertrophierten Nebennieren von Neugeborenen adrenalektomierter Ratten (MILKOVIC und MILKOVIC 1959).

Unsere Befunde stimmen mit dem zweiten Denkmodell überein: Die Nebennieren der Neugeborenen der Dexamethason-Gruppen zeigen keinen Gewichtsabfall. Sie standen schon während der Gravidität unter dem Einfluss eines (exogen) erhöhten mütterlichen Glucocorticoid-Spiegels. Ausserdem hat die durch Dexamethason gehemmte mütterliche Nebenniere während des Geburtsstresses sicherlich nicht in erhöhtem Maße Corticoide ausgeschüttet.

Wir fanden allerdings nicht, dass der perinatale Gewichtsabfall von einer Verkleinerung der Zellen, vor allem in der zona fasciculata herrührt (EGUCHI und ARIYUKI 1963). Die Kernzahl/konstante Fläche in zona glomerulosa und zona fasciculata zeigten bei den Kontroll- und Corticosteron-Gruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen 21. Gravid.-Tag und 1. Lebenstag.

Es ist interessant, diese morphologischen Befunde mit Untersuchungen zu vergleichen, die sich mit der Antwort des Hypothala-

mus-Hypophysen-Nebennieren-Systems der infantilen Ratte auf Stressreize befassen:

Zunächst fanden IRVING et al. (1950), RINFERT und HANE (1955), MILKOVIC und MILKOVIC (1959), SCHAPIRO (1962), MILKOVIC und MILKOVIC (1963), LEVINE et al. (1967) eine "stress-non-responsive period" (SCHAPIRO et al. 1962), d.h. ein Ausbleiben der schon bei der fetalen Ratte (siehe oben) aufgetretenen Reaktionen nach Applikation von Stress-Stimuli.Allerdings wurden dann Ergebnisse publiziert, die zeigten, dass die infantile Ratte doch auf Stressreize antworten kann: ZARROW et al. (1966) fanden einen Anstieg des Plasmacorticosteron bei der zwei Tage alten Ratte, PALKOVITS und MITRO berichteten über erhöhte Kernvolumina in der Nebennierenrinde. (1968)

Auch unser Befund einer erst in der Postnatalzeit auftretenden Korrelation zwischen Körper- und Nebennierengewicht lässt sich hier einordnen:

Während der Gravidität befinden sich die Feten in utero und wurden praktisch nicht gestresst, mit dem Zeitpunkt der Geburt allerdings beginnt die Auseinandersetzung mit der Umwelt; je besser die infantile Ratte damit fertig wird,d.h. in unserem Fall je höher das Gewicht des "Stressorgans" Nebenniere, desto besser entwickelt sie sich, d.h. desto mehr nimmt sie an Körpergewicht zu.

Weitere Untersucher befassten sich mit der Entwicklung des Hypothalamus-Hypophysen-Systems der infantilen Ratte (ZARROW et al. 1968b, BARTOVA 1968, PALKOVITS und MITRO 1968, HIROSHIGE und SATO 1970, HIROSHIGE et al. 1971). Auch hier fanden sich

nach Stressapplikation deutliche reaktive Veränderungen. Man kann versuchen, die Diskrepanz zwischen den Befunden einer "stress-non-responsive period" einerseits und den beobachteten deutlichen Stressreaktionen bei der neugeborenen Ratte andererseits zu erklären, indem man die methodischen Schwierigkeiten beleuchtet:

1. Schwierigkeiten bei der Bestimmung des Plasmacorticosteron-Normalwertes bei der ungestressten Ratte (MILKOVIC und MILKOVIC 1968, UEBERBERG und CHUCHRA 1968).

2. Veränderungen der Stressantwort durch

2.1. Variationen des Allgemeinzustandes der Versuchstiere (MILKOVIC und MILKOVIC 1959, 1968)

2.2. Variation der Aufzuchtbedingungen und Manipulationen aller Art (handling), die an neugeborenen und infantilen Ratten durchgeführt werden (Übersicht bei CAMPBELL et al. 1973).

2.3. Variation der angewendeten Stressform (FORTIER et al. 1951, KNIGGE et al. 1959, HALTMEYER et al. 1966, ZARROW et al. 1966). Allerdings fanden HIROSHIGE et al. (1971) nach verschiedenen Stressarten (Äthernarkose und Extremitätenfrakturen) die gleichen Veränderungen des hypothalamischen CRF-Gehaltes und des Plasmacorticosterons.

2.4. Verschieden lange Zeitspannen zwischen Stressapplikation und Untersuchung der einzelnen Parameter (HALTMEYER et al. 1966, RINFERT und HANE 1955, HIROSHIGE et al. 1971).

Fasst man diese Untersuchungen zusammen, so lässt sich Folgendes aussagen:

Das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System der neugeborenen Ratte ist im wesentlichen ausgereift. Eine Reaktion auf Stressreize ist möglich, allerdings beginnt die Stressantwort verzögert. Eine eindeutige Erklärung hierfür gibt es bisher nicht, wir schliessen uns der Deutung der Arbeitsgruppe um HIROSHIGE (HIROSHIGE und SATO 1970, HIROSHIGE et al. 1971) an: die infantile hypothalamo-hypophyseo-adrenale Achse ist durch Glucocorticoide, die im Verlauf der Geburt vermehrt ausgeschüttet worden sind, gehemmt. Unter Berücksichtigung der Problematik des perinatalen Gewichtsabfalls möchten wir hierzu ergänzend zur Diskussion stellen, ob nicht perinataler Gewichtsabfall und die verzögerte Stressantwort in der frühen Postnatalzeit zwei Phänomene sind, die auf dem gleichen Mechanismus beruhen:
Mütterliche Glucocorticoide, die unter dem Geburtsstress vermehrt ausgeschüttet werden, hemmen den entsprechenden "feedback-Mechanismus" des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Systems der neugeborenen Ratte.

Zusammenfassung

In früheren Untersuchungen (SEELIGER et al. 1970, OTT 1971, SEELIGER 1971) wurde nach Glucocorticoid-Applikation an graviden Ratten bei der Körper- und Nebennierengewichtsentwicklung der spontan geborenen Jungtiere ein "Rebound-Effekt" (überschiessende Gewichtszunahme nach anfänglicher Wachstumshemmung) festgestellt. In der vorliegenden Arbeit werden bei gleicher Methodik mit der gleichen Dosierung (Versuchsreihe A) und einer zehnfach höheren Dosierung (Versuchsreihe B) die Veränderungen vor allem der fetalen, aber auch der infantilen Nebennieren untersucht.

Wir applizierten graviden Ratten subcutan vom 12.-22. Gravid.-Tag Glucocorticoide:

Versuchsreihe A: Cortison 1,5 mg/Tier/Tag, Corticosteron 1,5 mg/Tier/Tag, Dexamethason 0,002 mg/Tier/Tag

Versuchsreihe B: Corticosteron 15 mg/Tier/Tag, Dexamethason 0,02 mg/Tier/Tag

Die Kontrollen erhielten das Lösungsmittel. Untersucht wurden die durch Schnittentbindung gewonnenen Feten des 18.,19.,20. und 21. Gravid.-Tages und spontan geborene Jungtiere am 1.,7., und 14. Lebenstag.

Versuchsreihe A:

Muttertiere: keine signifikanten Veränderungen von Körper- und Nebennierengewicht, keine histologischen Veränderungen.

Feten: Nur vereinzelt signifikante Veränderungen der untersuchten Parameter (siehe unten).

Versuchsreihe B:

Muttertiere: Körpergewicht: Signifikant geringer bei den Glucocorticoid-Gruppen ab dem 20. Gravid.-Tag, am 14. Tag post partum keine Differenzen mehr zu den Kontrollen. Nebennierengewicht: Bei den Kontrollen während der Gravidität schwerer als 14 Tage post partum. Bei den Glucocorticoid-Gruppen während der Gravidität geringer als bei nicht trächtigen Kontrollen; am 14. Tag post partum schwerer als während der Gravidität, aber noch leichter als nicht trächtige Kontrollen.

Histologie der Nebenniere:
Bei den Glucocorticoid-Gruppen ist in der zona fasciculata die Säulenstruktur kaum noch erkennbar. Die scharf begrenzten Zellen haben ein grob-vakuoläres Zytoplasma, es finden sich Zellen mit Kernverlust und lipoidbeladene Makrophagen.

Fetale und infantile Ratten: Signifikant geringeres Körpergewicht (ab dem 20. Gravid.-Tag) und Nebennierengewicht (ab dem 18. Gravid.-Tag). Dieser Effekt ist auch in der Postnatalzeit bis zum 14. Lebenstag ohne Anzeichen einer Erholung zu beobachten. Die Nebennieren der Kontroll- und (auf signifikant niedrigerem Niveau) der Corticosteron-Gruppen folgen der bekannten Wachstumskinetik der sich entwickelnden Rattenniere (COHEN 1963). Die Nebennieren der Dexamethason-Gruppen dagegen wachsen signifikant langsamer, aber stetig und ohne perinatalen Gewichtsverlust.

Histologisch zeigen sich in der Nebennierenrinde ausser pathologischen Mitosen, die wir vorerst nur qualitativ beschreiben, keine Unterschiede zu den Kontrollnebennieren. Der Lipoidgehalt in der zona fasciculata ist hingegen deutlich vermindert. Morphometrisch finden sich prae- und postnatal in zona glomerulosa und zona fasciculata eine erhöhte Kernzahl pro konstante Fläche, d.h. kleinere Zellen vor allem bei den Dexamethason-, aber auch bei den Corticosteron-Gruppen. Die Zellkerndurchmesser sind in beiden Zonen nach Gabe von Dexamethason verkleinert, nach Gabe von Corticosteron vergrössert. Die graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Zellkerndurchmesser zeigt polyploide Kollektive in der zona fasciculata aller Gruppen ab dem 21. Gravid.-Tag (bisher noch nicht rechnerisch gesichert). Die histochemische Bestimmung der 3ß-ol-Steroid-Dehydrogenase-Aktivität zeigt keine Unterschiede zwischen Kontroll- und Glucocorticoid-Gruppen.

Wir deuten die Befunde als dosisabhängig auftretende allgemeine Entwicklungshemmung und Hemmung des hypothalamo-hypophyseo-adrenalen Regelkreises mit Nebennierenhypoplasie. Dieser Effekt tritt nicht nur unter der Glucocorticoid-Applikation in der Fetalzeit auf, sondern dauert bis zum 14. Lebenstag der infantilen Ratten an.

## 6. Verzeichnis des Schrifttums


Adolph E.F.
P.A. Hoy
Regulation of electrolyte composition of fetal plasma
Am.J. Physiol. 204 (1963) 392-400

Angervall L.
P.M. Lundin
Corticosteroid action on the fetal thymus and spleen
Endocrinology 74 (1964) 986-989

Angervall L.
P.M. Lundin
Administration of Cortisone to the pregnant rat. Effects on the lymphoid tissue of the offspring.
Acta endocr. (Kbh) 50, 1 (1965) 104-114

Angervall L.
A. Martinsson
Overweight in offspring of cortisone-treated pregnant rats
Acta endocr. (Kbh) 60, 1 (1969) 36-46

Baillie A.H.
E.H.D. Cameron
K. Griffith
D. Hart
3-ß-hydroxysteroid-Dehydrogenase in the adrenal gland and placenta
J. Endocr. 31 (1965) 227-233

Bartová A.
Functioning of the hypothalamo-pituitary adrenal system during post-natal development in rats
Gen. compar. endocrinol. 10 (1968) 235-239

Bliss C.J.
Statistics in Biology
1. Aufl. New York 1970

Bloch E.
The metabolism of 7 - $^{3}H$ - Pregnenolone and 4 - $^{14}C$- Progesterone by adrenal homogenesis of fetal guinea-pigs and other mammalian fetuses
Steroids 13 (1969) 589-600

Bongiovanni A.M.
A.J. McPadden
Steroids during pregnancy and possible fetal consequences
Fert. steril. 11 (1960) 181-186

Bongiovanni A.M.
W.R. Eberlein
A.S. Goldman
M. New
Disorders of adrenal steroid biogenesis
rec. progr. hormone research 23 (1967) 375-449

Burrow G.N.
P.J. Mulrow
P.K. Rondy
Protein synthesis and aldosterone production
Endocrinology 79 (1966) 955-963

Burrow G.N.
L.B. Morrow
Further studies on the steroid inhibition of adrenal protein synthesis
Endocrinology 83 (1968) 18-24

Campbell P.S.
M.X. Zarrow
V.H. Denenberg
The effect of infantil stimulation upon hypothalamic CRF levels following adrenalectomy in the adult rat
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 142 (1973) 781-783

Canick J.A.
J.L. Purvis
The maintenance of mitochondrial size in the rat adrenal cortex zona fasciculata by ACTH
Experimental and Molecular Pathology 16 (1972) 79-93

Christianson M.
J. Chester-Jones
The interrelationships of the adrenal glands of mother and foetus in the rat
J. Endocrinol. 15 (1957) 17-42

Coetzee M.L.
L.J. Wells
Hypophysis - adrenal system in the fetal rat. Effect of hydrocortisone,cortisone, D.C.A.,adrenalectomy, and maternal hypophysectomy upon the hypophysis
Am. J. Anat. 101 (1957), 419-444

Cohen A.
Variations de la teneur en lipides de la cortico-surrénale foetale du rat au cours du développement
C.R. Soc. de Biol. 148 (1954) 321-323

Cohen A.
Poids des surrénales du foetus de rat décapité, injecté d'hydrocortisone ou de corticostimuline à divers stades du développement
C.R. Soc. de Biol. 154 (1960) 1396-1400

Cohen A.
Corrélation entre l'hypophyse et le cortex surrénale chez le foetus de rat. Le cortex surrénale du nouveau-né.
Arch. Anat. Micr. Morph. exp. 52 (1963) 277-407

Corey E.L.
Fetal Carbohydrate Metabolism following adrenalectomy, insulin and glucose experiments on the mother
Am. J. Physiology 113 (1935) 450-454

Courrier R.
A. Cologne
M. Baclesse
Action de la cortisone administrée à la mère sur la surrénale du foetus de rat
C.R. Acad. Sci. 233 (1951) 333-336

Coyne M.D.
J.J. Kitay
Effect of ovariectomy on pituitary secretion of ACTH
Endocrinology 85 (1969) 1097-1102

Csaba G.
J. Törö
J. Fischer
Effect of cortisone on the foetus of pregnant rats
Acta Pediatr. Acad. Sci. Hung. 8 (1967) 217-223

Daikoku Sh.
S. Saijo
Volumetrical observation on the influence of maternal sham hypophysectomy on the fetal adrenal gland
Endocrinol. japonica 11 (1964) 55-62

D'Angelo S.A.
D.H. Paul
N.R. Wall
Maternal-fetal endocrine interrelations: Influence of maternal adrenocorticosteroids on fetal ACTH-secretion
Am. J. of Physiol. 224 (1973) 543-547

Davis M.E.
E.J. Plotz
The effects of cortisone acetate on intact and adrenalectomized rats during pregnancy
Endocrinology 54 (1954) 384-395

Dawson J.P.M.
J. Pryze-Davies
J.M. Snape
The distribution of six enzyme-systems and of lipid in the human and rat adrenal cortex before and after administration of steroid and ACTH, with comments on the distribution in human foetuses and in some natural disease conditions
J. Path. Bact. 81 (1961) 181-195

Dhom G.
H.B. v. Seebach
G. Stephan
Der Geschlechtsdimorphismus der Nebennierenrinde der Ratte. Lichtmikroskopische und histometrische Untersuchungen
Z. Zellforschung 116 (1971) 119-135

Dorp A.W.V.van
H.W. Deane
A morphological and cytochemical study of the postnatal development of rat's adrenal cortex
Anat. Rec. 107 (1950) 265-282

Eguchi Y.
F. Ariyuki
Development of the fetal rat adrenal in prolonged pregnancy
Endocrinol. Jap. 10 (1963) 125-135

Eguchi Y.
K. Eguchi
L.J. Wells
Compensatory hypertrophy of the right adrenal after left adrenalectomy: observation in fetal, newborn and week-old rats
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 116 (1964) 89-92

Eguchi Y.
Interrelationships between the fetal and maternal hypophyseal-adrenal axis in rats and mice
Physiology and Pathology of Adaptation Mechanisms, Oxford 1968, 3-27

Eguchi Y.
O. Hirai
Y. Morikawa
Y. Kashimoto
Critical time in the hypothalamic control of the pituitary-adrenal system in fetal rats: observations in fetuses subjected to hypervitaminosis A and hypothalamic destruction
Endocrinology 93 (1973) 1-11

Ferguson J.J.
Y. Morita
L. Mendelssohn
Incorporation in vitro of precursor into protein and RNA of rat adrenal glands
Endocrinology 80 (1967) 521-526

Fortier C.
Dual control of adrenocorticotrophin release
Endocrinology 49 (1951) 782-788

Fujiza H.
On the fine structure of alteration of the adrenal cortex in hypophysectomized rats
Z. Zellforschung 125 (1972) 480-496

Goldman A.S.
W.C. Yakovac
A.M. Bongiovanni
Production of congenital adrenal cortical hyperplasia, hypospadia and clitoral hypertrophy (adrenogenital syndrome) in rats by inactivation of 3-ß-hydroxy-steroid-dehydrogenase
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 121 (1966) 757-766

Gunberg D.L.
Some effects of hydrocortisone administered to pregnant rats
Anat. Record 124 (1956) 299-300

Haltmeyer G.C.
V.H. Denenberg
J. Thatcher
M.X. Zarrow
Response of the adrenal cortex of the neonatal rat after subjection to stress
Nature (Lond.) 212 (1966) 1371-1373

Hiroshige T.
T. Sato
Circadian rhythm and stress induced changes in hypothalamic content of corticotropin-releasing activity during postnatal development in the rat
Endocrinology 86 (1970) 1184-1186

Hiroshige T.
T. Sato
K. Abe
Dynamic changes in the hypothalamic content of corticotropin-releasing factor following noxious stimuli: Delayed response in early neonates in comparison with siphasic response in adult rats
Endocrinology 89 (1971) 1287-1294

Ingle, O.J.
G.T. Fisher
Effects of adrenalectomy during gestation on the size of the adrenal gland of newborn rats
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 39 (1938) 149-150

Irving E.
A.R. Buchnan
B.B. Logwell
D.E. Holtkamp
M.R. Hill
Ascortic acid content of adrenal glands of young albino rats after cold and other stresses
Endocrinology 46 (1950) 526-535

Jackson C.M.
The postnatal development of the suprarenal gland and the effect of imanition upon its growth and structure in the albino rat
Am. J. Anat. 25 (1919) 221-281

Jacquot R.
Surrénale et fonction glucogenique du foie chez l'embryon de rat
Compt. Rend. Soc. Biol. 150 (1956) 2137-2140

Jones J.M.
C.W.LLoyd
T.C. Wyatt
A study of the interrelationships of maternal and fetal adrenal glands of rats
Endocrinology 53/II (1953) 182-191

Josimovich J.B.
A.J. Ladman
H.W. Deane
A histophysiological study of the developing adrenal cortex of the rat during fetal and early postnatal stages
Endocrinology 54 (1954) 627-639

Jost A.
Influence de la décapitation sur le développement du tractus genital et des surrénales de l'embryon du lapin
Compt. rend. Soc. de biol. 142 (1948) 273-275

Jost A.
Hormonal factors in the development of the fetus
Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 19 (1954) 167-181

Jost A.
R. Jacquot
A. Cohen
Sur les interrélations entre les hormones cortico-surrénaliennes maternelles et la surrénale du foetus de rat
C.R. Soc. de Biol. 149 (1955) 1319-1322

Jost A.
La physiologie du cortex surrénale foetal et les interrélations endocriniennes entre la mère et le foetus
Bull. Soc. v. belge gynécol. obstétr. 27 (1957) 1-16

Jost A.
R. Jacquot

Sur le rôle de l'hypophase, des surrénales et du placenta dans la synthèse de glycogène par le foie foetal du lapin et du rat.
Compl. Rend. 247 (1958) 2459-2462

Jost A.
J.P. Dupony
A. Monchamps

Fonction corticotrope de l'hypophyse et hypothalamus chez le fetus de rat.
C.R. Acad. Sci. (D)(Paris) 262 (1966) 147-150

Kamoun A.
C. Mialhe-Voss
F. Stutinsky

Evolution de la teneur en corticostérone de la surrénale foetale du rat
C.R. Soc. Biol. 158 (1964) 828-832

Kamoun A.
C. Mialhe-Voss
F. Stutinsky

Etude de l'activité surrénalienne au cours de la gestation chez la ratte
C.R. Soc. Biol. 159 (1965) 469-472

Kamoun A.
P. Haberey

Demi-vie et taux de sécrétion de la corticostérone chez la ratte gestante
Compt. Rend. Soc. Biol. 161 (1967) 2611-2615

Kitchell R.L.
L.J. Wells

Functioning of the hypophysis and adrenals in fetal rats: effects of hypophysectomy adrenalectomy, castration, injected ACTH and implanted sex-hormones
Anat. Rec. 112 (1952a) 561-591

Kitchell R.L.
L.J. Wells

Reciprocal relation between the hypophysis and adrenals in fetal rats: effects of unilateral adrenalectomy and of implanted cortisone, DOCA and sex. hormones
Endocrinology 50 (1952b) 83-93

Knigge K.M.
C.H. Penrod
W.J. Schindler

In vitro and in vivo adrenal corticosteroid secretion following stress
Amer.J. Physiol. 196 (1959) 579-582

Knobil E.
F.N. Briggs

Mechanism of fetal hypertrophy in the adrenalectomized pregnant rat
Fed. Proc. 13 (1954) 80

Knobil E.
F.N. Briggs

Fetal-maternal endocrine interrelations: the hypophyseal-adrenal system
Endocrinology 57 (1955) 146-152

Koref O.
K. Steczek
T. Fehér

"Characteristics of the formation and conversion of androgenic hormones in the rat adrenal gland"
Acta Endocrinol. 66 (1971) 727-736

Kracht J. — Hemmung und Restitution der corticotropen Partialfunktion des Hypophysenvorderlappens durch Glucocorticoide
Archiv f. Klin. u. Exp. Dermatologie 213 (1961) 252-256

Kracht J. — Vergleichende Untersuchungen über die Hypophysen-Hemmwirkung von 16-Methyeprednisolon
Münch. med. Wschr. 104/21 (1962) 1022-1025

Levine S. — Maternal and Environment Influences on the Adrenocortical Response to Stress in weanling rats
Science 156/3772 (1967) 258-260

Levine S.
D. Glick
P.K. Nakane — Adrenal and plasma corticosterone and vitamin A in rat adrenal glands during postnatal development
Endocrinology 80 (1967) 910-914

Levy H.
H. Wendler-Deane
Betty C. Rubin — Visualization of steroid-3-ß-ol-dehydrogenase activity in tissues of intact and hypophysectomized rats
Endocrinology 65 (1959) 932-945

Libertun C.
C. Lau — Adrenocortical function in prepuberal rats: neonatal effects of Testosterone
J. endocrinology 55 (1972) 221-222

Linder A. — Statistische Methoden
4. Aufl. Stuttgart 1964

Maniey J. — Teneur en potassium du pharma du fetus de rat. Influence des conditions de prélèvement du sang
C.R. Soc. de Biol. 153 (1959) 1731-1734

Maniey J. — Variations de la teneur en potassium du foetus de rat au cours des derniers jours de la gestation.
C.R.Soc. de Biol. 155 (1961) 1440-1443

Mäusle, E. — Geschlechtsunterschiede in der Ultrastruktur der Nebennierenrinde der Ratte
Z. Zellforschung 116 (1971) 136-150

Mäusle, E. — Electron-microscopic study on the role of the mesenchyma in regressive transformation by Dexamethasone
Acta endocr. (Kbh) Suppl. 173 (1973) 25

Mäusle E. — Ultrastruktur und Funktion des Mesenchyms der Rattennebenniere
Beitr. Path. (1973b) in Vorbereitung

Milkovic K.
S. Milkovic — The reactivity of the fetal pituitary-adrenal system during the last days of pregnancy
Arch. Intern. Physiol. Biochem. 66 (1958) 534-539

Milkovic K.
S. Milkovic — Reactiveness of the pituitary-adrenal system of the first postnatal period in some laboratory mammals
Endokrinologie 37 (1959) 301-310

Milkovic K.
S. Milkovic — The influence of adrenalectomy of pregnant rats on the reactiveness of the pituitary-adrenal system of newborn rats
Arch. Intern. Physiol. Biochem. 67 (1959) 25-28

Milkovic S.
K. Milkovic — Reactiveness of fetal pituitary to stressful stimuli. Does the maternal ACTH cross the placenta?
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 107 (1961) 47-49

Milkovic K.
S. Milkovic — Studies of the pituitary-adrenocortical system in the fetal rat
Endocrinology 71 No. 5 (1962) 799-802

Milkovic K.
S. Milkovic — Functioning of the pituitary-adrenocortical axis in rats at and after birth
Endocrinology 73 No. 5 (1963) 535-539

Milkovic S.
R.W. Bates — Pituitary-adrenocortical system during growth of a transplantate pituitary tumor and after tumor removal
Endocrinology 74 (1964) 617-626

Milkovic K.
S. Milkovic — Adrenocorticotropic hormone secretion in the fetus and infant
Neuroendocrinology NewYork (1966) 371-405

Milkovic S.
K. Milkovic — Responsiveness of the pituitary-adrenocortical system during embryonic and early postnatal periods of life
Physiology and Pathology of Adaptation Mechanisms, Oxford 1968, 28-47

Milkovic S.
K. Milkovic
S. Efendić — Significance of maternal corticosteroids in fetal adrenal development and organogenesis
Gen. comp. endocrinol. 10(1968) 240-246

Milkovic S.
K. Milkovic
Development of response to stress
Progress in Endocrinology Excerpta medica foundation, Amsterdam (1969) 1077-1081

Milkovic K.
J. Pannovic
Z. Kniewald
S. Milkovic
Maintenance of the plasma-corticosterone concentration of adrenalectomized rat by fetal adrenal glands
Endocrinology 93 (1973) 115-118

Mitchell R.M.
Histological changes and mitotic activity in the rat's adrenal during postnatal development
Anat. Rec. 101 (1948) 161-185

Mitro A.
M. Palkovitz
Karyometric studies on the reactivity of the adrenal cortex of newborn rats
Acta Endocr. (Kbh) 63 (1970) 385-391

Morrow L.B.
G.N. Burrow
P.J. Mulrow
Inhibition of adrenal protein synthesis by steroids in vitro
Endocrinology 80 (1967) 883-888

Noumura T.
Development of the hypophyseal-adreno cortical system in the rat embryo in relation to the material system
Jap. J. Zool. 12 (1959) 279-301

Nussdorfer G.G.
Effects of corticosteroid hormones on the smooth endoplasmatic reticulum of rat adrenocortical cells
Z. Zellforschung 106 (1970) 143-154

Ott W.
Pluriglandulärer Rebound-Effekt bei neugeborenen Ratten nach Glukokortikoidgaben in der Schwangerschaft
Inauguraldisseration Homburg/Saar (1971)

Palkovits M.
Angaben und Hilfsmittel zur Auswertung von Kernvariationsuntersuchungen
Z. mikr.-anat. Forsch. 67 (1961) 343-355

Palkovits M.
A. Mitro
Morphological changes in the hypothalamo-pituitary-adrenal-system during early postnatal period in rats
General and comp. endocrinology 10 (1968) 253-262

Pankratz D.S.
The development of the suprarenal gland in the albino rat with a consideration of its possible relation to the origine of fetal movements
Anat. Rec. 49 (1931) 31

Paul D.H.
S.A. D'Angelo
Dexamethasone and Corticosterone administration to pregnant rats: Effect on pituitary-adrenocortical function in the newborn
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 140 (1972) 1360-64

Picon L.O.
L'influence de l'hyperfonctionnement des surrénales maternelles sur le développement des surrénales foetales chez le rat
Compt. Rend. Soc. Biol. 151 (1957a) 1104-1106

Picon L.O.
Recherches sur le contrôle endocrinien de la teneur du foie en cholesterol chez le fétus de rat
Compt. Rend. Acad. Sci. 252 (1961) 4052-4054

Picon L.O.
Recherches sur le contrôle de la cholestérolémia chez le fétus de rat
Compt. Rend. Soc. Biol. 157 (1962) 1061-1064

Rinfert A.P.
S. Hane
Depletion of adrenal ascorbic acid following stress in the infant rat
Endocrinology 57 (1955) 497-499

Roos T.B.
Production of steroids by embryonic adrenal glands
Amer. Zool. 4 (1963) 492

Roos T.B.
Steroid synthesis in embryonic and fetal rat adrenal tissue
Endocrinology 81 (1967) 716-728

Roy S.
J.R. Pasqualini
Transformation of corticosterone in the foetal and placental compartments of the rat
Acta endocrinologica 69 (1972) 689-700

Rubin B.L.
H. Wendler-Deane
J.A. Hamilton
Biochemical and histochemical studies on Δ-3ß-hydroxysteroid dehydrogenase activity in the adrenal glands and ovaries of diverse mammals
Endocrinology 73 (1963) 748-763

Ruhmann-Wennhold A.
B. Lauro
D.H. Nelson
An acute effect of estradiol on steroid hydroxylation by the rat adrenal
Endocrinology 86 (1970) 175-179

Sachs L.
Statistische Auswertungsmethoden
2. Aufl. Berlin 1969

Sakhatskaya T.S.
Corticosteroid biosynthesis by rat embryo adrenal glands
Probl. Endokrin. Gormonotherap. 10/5 (1964) 67-70

Samuels L.T.
M.L. Helmreich
M.B. Lasater
H. Reich
An enzyme in endocrine tissues which oxidizes Δ5-3 hydroxy steroids to α, ß unsaturated ketones
Science 113 (1951) 490-491

Scow R.O.
S.S. Chernick
Effect of pituitary and adrenal hormones on ketosis in fasting pregnant rats
Am. J. Physiol. 210 No. 1 (1966) 1-4

Seeliger H.
W. Ott
R. Weigand
H. Ueberberg
H.B.v.Seebach
Die postnatale Nebennieren-Entwicklung der Ratten nach Corticoid- und Oestrogenbehandlung der Mutter
Symp. Dtsch. Ges. Endokrin. 16 (1970) 252-253

Seeliger H.
Über die Wirkung von Oestrogen- und Glucocorticoid-Gaben auf die Nebennierenentwicklung des Feten (Untersuchungen an neugeborenen Ratten)
Habilitationsschrift Homburg/Saar (1971)

Seeliger H.
K. Lemmen
W. Maurer
G. Trieb
H. Ueberberg
Changes in the adrenals of fetal and newborn rats after administration of glucocorticoids to the mother
Acta endocr. (Kbh) Suppl. 173, (1973) 44

Shapiro S.
E. Geller
S. Eiderson
Neonatal adrenal cortical response to stress and vasopressin
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 109 (1962) 937-941

Singer S.
G. Litwack
Effects of age and sex on 3H-Cortisol uptake, binding and metabolism in liver and on enzyme induction capacity
Endocrinology 88 (1971) 1448-1455

Skebelskaya Y.B.
Content of ACTH in rat hypophysis at different stages of embryonal development
Probl. Endocrinol. Hormone Therapy 5 (1964) 74-77

Skebelskaya Y.B.
The effect of corticosteroid concentrations in the blood of gravid rats on the adrencorticotrophic function of hypophysis of the fetus
General and comparative endocrinol. 10 (1968) 263-268

Snedecor W.G.
Statistical Methods
6. Aufl. Iowa 1967

Schaberg A.
C.A. de Groot
G.A. Sollewin
Corticotrophic activity of the foetal and neonatal anterior hypophysis in vitro
Acta Physiol. Pharmacol. Neerl. 8 (1959), 447-456

Schaberg A.
Adrenal cortex and anterior hypophysis in vitro
Colloq. Intern. CNRS 101(1960), 33-34

Schaberg A.
C.A. de Groot
Functional activity of foetal and neonatal rat adrenal cortex in vitro
Arch. internat. pharmacodyn. thérap. 146/1-2 (1963) 207-216

Schapiro S.
Pituitary ACTH and compensatory adrenal hypertrophy in stress-non-responsive infant rats
Endocrinology 71 (1962) 986-989

Schapiro S.
C.J. Percin
F.J. Kotichas
Half-life of plasma corticosterone during development
Endocrinology 89 (1971) 284-286

Schmidt J.G.
G. Hoffman
Effects of ACTH on pregnant monkeys and their offspring
Anat. Rec. 118 (1954) 351-352

Schmidt W.
D. Wendler
W. Gabler
Aktivität und Lokalisation verschiedener Steroiddehydrogenasen während der Placentation der Ratte
Acta histochem. 38 (1970) 318-325

Tobin C.E.
The influence of adrenal destruction on the prenatal development of the albino rat
Amer. J. Anat. 65 (1939) 151-177

Troop R.C.
Influence of gomadal hormones on the metabolism of cortisone
Endocrinology 64 (1959) 671-675

Tsang D.
R.M. Johnstone
Steroidgenesis and RNA-synthesis in rat adrenal gland in vitro
Endocrinology 93 (1973) 119-126

Ueberberg H.
E. Stöcker
F. Städtler
Zur cellulären Nudeinsäure- und Proteinsynthese der Nebenniere von Ratten nach Dexamethason-Applikation
Virchow's Archiv, Abt. B Zellpath. 6 (1970) 97-106

Ueberberg H.
U. Chuchra
Über vergleichende chemische und morphologische Untersuchungen über das Verhalten der Steroide bei Ratten
Verh.Ges.exp.Med. 13 (1968) 356

Vecsei P.
H. Kesseler
In vivo conversion of radioactive progesterone and corticosterone to adrenal cortical hormones in normal and ACTH treated rats
Acta endocr. 68 (1971) 759-771

Voit K.
W. Tilling
Dexamethason, ein neues Cortisonderivat
Ärztl. Wschr. 14/10 (1959) 184-187

Volk T.L.
D. Scarpelli
Mitochondrial gigantism in the adrenal cortex following hypophysectomy
Lab. investigation 15 (1966) 707-715

Walaas E.
O. Walaas
Studies of the compensatory hypertrophy of the fetal adrenal glands in the albino rat, produced by adrenalectomy during pregnancy
Acta path. (et microbiol.) Scand. 21 (1944) 640-672

Wattenberg L.W.
Microscopic histochemical demonstration of steroid-3ß-ol-dehydrogenase in tissue-sections
J. Histochem. Cytochem. 6 (1959) 225-232

Weber E.
Grundriss der biologischen Statistik
6. Aufl. Stuttgart 1967

Wells L.J.
Some experimental evidence of production of adrenocorticotrophin by fetal hypophysis
Proc. Soc. exper. Biol. Med. 68(1948,) 487-488

Wendler-Deane H.
B.L. Rubin
E.C. Driks
B.L. Lobel
G. Leipsner
Trophoblastic giant cells in placentas of rats and mice and their probable role in steroid-hormone production
Endocrinology 70 (1962) 407-419

Yakaitis A.A.
L.J. Wells
Hypophysio-adrenal system in the fetal rat
Amer. J. Anat. 98 (1956) 205-229

Zarrow M.X.
G.C. Haltmeyer
V.H. Denenberg
J. Thatcher
Response of the infantile rat to stress
Endocrinology 79 (1966) 631-634

Zarrow M.X.
J.E. Philpott
V.H. Denenberg
W.B. O'Connor
Localisation of $^{14}$C-4-corticosterone in the 2 days old rat and a consideration of the mechanism involved in handling
Nature 218 (1968a) 1264-1265

Zarrow M.X.
J.E. Philpott
V.H. Denenberg
Postnatal changes in the pituitary-adrenal axis of the rat
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 128 (1968b) 269-72

Zarrow M.X.
J.E. Philpott
V.H. Denenberg
Passage of 14C-4-Corticosterone from the rat mother to the foetus and neonate
Nature (London) 226/5250 (1970) 1058-1059

## 7. Danksagung

An dieser Stelle möchten wir all denen danken, die mithalfen, diese Dissertation zu erstellen:

Herr Prof. Dr. SEELIGER überließ uns das Thema und betreute uns während all der Zeit. Herr Prof. Dr. DHOM war stets zu anregenden Diskussionen bereit und übernahm die kritische Durchsicht des Manuskripts. Herrn Prof. Dr. UEBERBERG und seinen Mitarbeitern danken wir für die Möglichkeit, in der Abteilung für experimentelle Pathologie der Firma Dr. Karl Thomae, Biberach/Riss, zu arbeiten und dort die Tierexperimente durchzuführen.

Frau B. Kubatsch danken wir für die Herstellung der histologischen Präparate.

## 8. Lebensläufe

### Klaus Lemmen

Am 19.7.1949 kam ich in Völklingen/Saar als Sohn des Augenarztes Dr. med. Günther Lemmen und seiner Ehefrau Dr. med. Marianne, geborene Pantel-Kraemer, zur Welt. Die evangelische Volksschule Völklingen besuchte ich von 1955 bis 1959, anschliessend das Staatliche Realgymnasium Völklingen, wo ich am 27. 6. 1967 die Reifeprüfung bestand.

Im Wintersemester 1967/68 begann ich mein Studium an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes. Hier bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung am 27.7.1968, die ärztliche Vorprüfung am 3.4.1970, die ärztliche Prüfung am 3.7.1973.

Ab 1.9.1973 werde ich als Medizinalassistent an der Inneren Abteilung (Chefarzt Prof. Dr. Winter) des Städtischen Krankenhauses Singen arbeiten.

Die Untersuchungen zur vorliegenden Disserationsarbeit begann ich zusammen mit Herrn Wolfgang Maurer im Juni 1970 im Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes (Direktor: Prof. Dr. G. Dhom), der experimentelle Teil fand im Institut für experimentelle Pathologie (Leiter: Prof. Dr. H. Ueberberg) der Firma Dr. Karl Thomae GmbH., Biberach/Riss, statt.

Wolfgang Maurer

Am 21.12.1948 wurde ich als Sohn des Realschuloberlehrers Alfred Maurer und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Plag, in Scheidt geboren. Von 1955 bis 1959 besuchte ich die Volksschule in Scheidt, anschliessend war ich Schüler des Staatlichen Realgymnasiums in St. Ingbert; an dieser Schule legte ich am 10.7.1967 die Reifeprüfung ab.

Zum Wintersemester 1967/68 begann ich das Studium an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes. Hier bestand ich am 14.10.1968 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 19.4.1970 die ärztliche Vorprüfung.

Im Verlaufe des klinischen Studiums hatte ich Gelegenheit, zusammen mit Herrn Klaus Lemmen die tierexperimentellen Untersuchungen für die vorliegende Dissertation im Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes und in der Abteilung für Experimentelle Pathologie der Firma Dr. Karl Thomae GmbH., Biberach a.d. Riss, durchzuführen.

Am 13.7.1973 legte ich vor dem Prüfungsausschuß in Homburg die ärztliche Prüfung ab.
Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistent in der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Ottweiler.

# Erklärung

Das Thema dieser Dissertation erhielten wir, Klaus Lemmen und Wolfgang Maurer, im Juni 1970 zur Bearbeitung mit dem Ziel, eine gemeinsame Dissertation zu erstellen.

Die damalige Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät in Homburg liess solche Doppeldissertationen zu. Nachdem diese Regelung 1972 aufgehoben wurde (Schreiben des Dekans Nr. 72/2277 vom 22.12.1972), teilte Herr Prof. Dr. med. H. Seeliger, der die Arbeit betreute, mit Schreiben vom 23.1.1973 dem Dekan mit, dass entsprechend der Übergangsregelung unsere hier vorgelegte Arbeit mit dem Ziel der Doppelpromotion angefertigt wird.

Gemeinsam wurde der experimentelle Teil durchgeführt. Bei der Auswertung übernahm Klaus Lemmen die Histochemie und die Bestimmung der Kerndurchmesser; Wolfgang Maurer beschäftigte sich mit der histologischen Auswertung und der Bestimmung der Kernzahl/konstante Fläche sowie mit der Auszählung der Mitosen.